



Revue Francophone des Laboratoires



Volume 2017, Issue 491,
Pages 3-76
(April 2017)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](http://www.lemondepharmaciens.com)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/lemondepharmaciens)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Elsevier Masson SAS
Société par actions simplifiées
à associé unique
au capital de 47 275 384 €
RCS Nanterre B 542 037 031
65, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux



Tél./Fax : 01 71 16... + les 4 chiffres
de votre correspondant
<http://www.elsevier-masson.fr>

PRÉSIDENT ET DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
Daniel Rodriguez

**DIRECTRICE DES REVUES PROFESSIONNELLES,
RÉDACTRICE EN CHEF :**
Yasmina Ouharzoune
y.ouharzoune@elsevier.com

CONSULTANT SCIENTIFIQUE DE LA RÉDACTION :
Claude Naudin
clinaudin@numericable.fr

COLLABORATEURS DE LA RÉDACTION :
Revue de presse :
Joël Gozlan, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdilès,
Vincent Maréchal, Michel Segondy
Actualités — Santé publique — Veille juridique :
Jean-Marie Manus

FAX-RÉDACTION : 01 71 16 51 59

MARKETING – RESPONSABLE DE MARCHÉ :
Sonia Tadjdet (58 60)
s.tadjdet@elsevier.com

PUBLICITÉ – RESPONSABLE DE PUBLICITÉ :
Nicolas Zarjevski (51 38)
Mobile: 06 14 68 51 26
n.zarjevski@elsevier.com

SERVICE ABONNEMENTS :

Tél. : 01 71 16 55 99 – Fax : 01 71 16 55 77
<http://www.em-consulte.com/infos>

PAO : humancom
2 bd Général de Gaulle, 92120 Montrouge
IMPRESSION :
Lescure Théol, 27 Douains.

Copyright© 2017 — Elsevier Masson SAS — Tous droits réservés. Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à son utilisation : Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances est obligatoire pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente et toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre Français d'Exploitation du Droit de la Copie (20, rue des Grands-Augustins, F - 75006 Paris). Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour saisir de façon électronique tout élément contenu dans la présente publication, y compris tout ou partie d'un article. Prière de prendre contact avec l'éditeur à son adresse indiquée ci-dessus. À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable et écrite de l'éditeur. La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Dépôt légal : à parution

Couverture
© SPL BSIP

Index des annonceurs

Abbott	4 ^e de couv
Elsevier Masson	4 - 7 - 22 - 2 ^e de couv
Eurobio	13
Stago	11

édito

Vaccins et antivaccinalistes

La nouvelle est surréaliste : dans un arrêt du 8 février, le Conseil d'État [sans tenir compte de la prochaine échéance électorale] donne 6 mois au ministère de la Santé pour rendre disponibles aux familles les seuls vaccins correspondant l'obligation légale de vaccination : diphtérie, tétanos et polio-myéélite, le DTP (ex-DTCoq-polio).

C'est la suite de l'action commune de centaines de familles refusant qu'on associe aux vaccins *obligés* des vaccins seulement *recommandés* : hépatite B, *Haemophilus influenzae* b (Hib, agent de méningites infantiles), coqueluche. Qui obéira à l'injonction du Conseil d'État dans 6 mois ? Là n'est pas la question, ou plutôt la question est que les fabricants de vaccins doivent ne mettre à la disposition des vaccinoteurs et des familles que les 3 seuls vaccins imposés par la loi, *dura lex sed lex*.

Peu importe que les non obligatoires [que les plaignants voulaient faire déclarer *dangereux*] soient mis à l'index, même s'ils protègent contre des infections redoutables. Comme disait le Pr Pierre Bégué de l'Académie nationale de médecine, expert d'infectiologie pédiatrique, les vaccins seulement *recommandés* sont finalement considérés comme *facultatifs* par les familles « antivaccins » et nombre de professionnels de santé.

La rougeole est en recrudescence parce que le ROR (rougeole-oreillons-rubéole) n'est que *recommandé*. La France de Pasteur à l'air fin avec une éclosion sans précédent d'antivaccinalisme, et surtout une suspicion vis-à-vis des vaccins, non pas basée sur des arguments scientifiques, encore moins épidémiologiques. Aux USA aussi l'antivaccinalisme sévit. Mais ses arguments sont battus en brèche par des services de santé fédéraux et locaux mobilisés, qui proposent aux familles d'exposer leur grief pour en démontrer les erreurs. Exemple (entre autres) : les vaccins protègent contre des maladies qu'on n'a plus chez nous. Réponse : les maladies d'importation vous connaissez, et si vous allez dans un pays où ces maladies persistent ? Etc.

Il n'y a pas de dialogue entre nos *pro* et nos *anti*. L'antivaccinalisme ne date pas d'hier mais on attendait du récent Plan vaccins un débat national, des campagnes d'information sur la couverture vaccinale dans la langue de tous les jours.

Entretemps, cette couverture nationale régresse.

RFL

Conseil scientifique

PRÉSIDENT : Paul LAFARGUE (Paris).

BUREAU : Bruno BAUDIN (Paris), Dominique CHABASSE (Angers), Alain CHEVAILLER (Angers), Éric GARNOTEL (Marseille), Michèle IMBERT (Créteil), Marie-Laure JOLY-GUILLOU (Angers), Marc MAYNADIÉ (Dijon), Michel SEGONDY (Montpellier).

COMITÉ :

MEMBRES FRANÇAIS : Frédéric BARBUT (Paris), Patrice BOURÉE (Le Kremlin-Bicêtre), Claude GUIGUEN (Rennes), Paul HOFMAN (Nice), François JEHL (Strasbourg), Saïd KAMEL (Amiens), Marie-Nathalie KOLOPP-SARDA (Lyon), Jean-Jacques LATAILLADE (Clamart), Jean-Philippe LAVIGNE (Nîmes), Jérôme LE GOFF (Paris), Michèle MALET (Caen), Vincent MARÉCHAL (Paris), Denis MASSIGNON (Lyon), Thierry MOLINA (Paris), Valérie UGO (Angers).

MEMBRES ÉTRANGERS : Smail BELAZZOUG (Algérie), Ahcène DEMBRI (Algérie), Hicham OUAZZANI (Maroc), Lassaad SARRAI (Tunisie), Abderrahim TAZI (Maroc).

MEMBRES HONORAIRES : Marie-Hélène BESSIÈRES (Toulouse), René CHERMETTE (Maisons-Alfort), Jean-Louis KOECK (Bordeaux), Anne-Marie MANEL (Champagne-au-Mont-d'Or), Jean-Claude NICOLAS (Chatou/Princeton, USA), Martine TIROUCHE †, Michel VAUBOURDOLLE (Paris).

Cancer du sein, docétaxel, neutropénie : 5 décès, pourquoi ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a annoncé, dans un communiqué¹ du 15 février en lien avec l'Institut national du cancer (InCA), qu'elle avait été informée de 6 cas d'entérocolites sur terrain neutropénique, dont 5 ont entraîné le décès de patientes de 46 à 73 ans recevant un générique du docétaxel (princeps: Taxotère®) pour cancer du sein.

Trois cas sont survenus en août 2016, les deux autres en novembre 2016 et février 2017. Une enquête de pharmacovigilance est en cours, décidée par le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM le 13 septembre 2016, concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel. La présentation des résultats de l'enquête est programmée au CTPV du 28 mars 2017.

Les diverses indications du docétaxel : traitement adjuvant du cancer du sein opérable associé à la doxorubicine et au cyclophosphamide, cancer du sein localement avancé ou métastasé, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, cancer gastrique, cancer des voies aéro-digestives supérieures. Le paclitaxel peut être une alternative au docétaxel.

Dans une lettre aux professionnels de santé, l'ANSM rappelle que la neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être envisagée pour atténuer le risque de complications dues à la neutropénie. L'incidence des neutropénies fébriles/neutropénies avec sepsis peut également augmenter chez les patientes traitées par le trastuzumab associé au docétaxel vs le docétaxel seul. De ce fait, la surveillance biologique de la numération formule sanguine est le plus souvent recommandée chez tou(te)s les patient(e)s recevant du docétaxel.



En présence d'une neutropénie fébrile et/ou d'une infection neutropénique, il est recommandé une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m² (posologie initiale recommandée : 75 mg/m²) pour tous les cycles ultérieurs. Le docétaxel est contre-indiqué aux patients dont le nombre initial de neutrophiles est inférieur à 1 500/mm³.

J.-M. M.

1. Communiqué du Dr Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, et du Pr Norbert Lfragh, président de l'InCA.



Un vaccin-candidat contre l'agent de l'herpès génital montre des résultats prometteurs au cours des études précliniques sur l'animal, selon ses promoteurs, et serait proche d'entrer en essais cliniques chez l'être humain. Il s'est montré efficace sur le singe et le cobaye contre l'herpès simplex virus 2 (HSV-2).

L'infection à HSV-2 est une infection sexuellement transmise (IST). Le vaccin en développement est un vaccin trivalent, qui cible trois épitopes différents du virus, notamment pour s'opposer à sa pénétration intracellulaire et favoriser sa reconnaissance par le système immunitaire. En laboratoire, on a enregistré une efficacité de 98 %, c'est-à-dire la protection des cobayes contre l'herpès génital. Le vaccin a également généré sur

Herpès génital : un vaccin aux essais

le singe une réponse immune, avec une augmentation significative des anticorps spécifiques anti-HSV-2.

Les promoteurs de cette recherche, une équipe de l'École de médecine de l'Université de Pennsylvanie (Dr Harvey Friedman et coll.) explorent actuellement l'annuaire des laboratoires pharmaceutiques pour entamer le développement du vaccin et engager les essais cliniques humains. D'après leurs prévisions, ces essais pourraient débuter dans 18 mois dès que sera conclu un accord de partenariat avec un laboratoire.

Un vaccin efficace protégeant de l'herpès génital pourrait avoir un impact majeur sur la pandémie d'infections à VIH, estime H. Friedman, du fait que les patients qui ont des lésions d'herpès génital sont plus susceptibles de contracter une infection à VIH. La recherche d'un vaccin anti-HSV-2 a débuté il y a bien une quarantaine d'années, cela s'explique : ce virus est difficile à vacciner, notamment du fait de sa longue latence intracellulaire, ce qui lui permet d'échapper au système immunitaire entre deux poussées. Certains agents infectieux ont ainsi

cette capacité de dormance dans l'organisme humain et de se réactiver, avec parfois des conséquences gravissimes, même chez le sujet immunocompétent.

Face à ce virus, et compte tenu des tentatives ultérieures avec une faible protection sur les modèles animaux, il était nécessaire de définir plusieurs cibles antivirales, d'où un vaccin dit trivalent, et les très bons résultats actuellement constatés sur les modèles animaux.

Quelque 500 millions de personnes dans le monde sont infectées par le HSV-2. Aux USA seulement un sujet sur 6 entre 15 et 49 ans est porteur d'un herpès génital. Le virus chez la femme enceinte peut contaminer l'enfant chez lequel la maladie est sévère, voire létale.

J.-M. M.

Source : Pr Harvey Friedman, Penn Institute for Immunology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia. Détails parus on line le 19/11/2017 dans PLOS Pathogens.

Un traitement proposé pour une **forme de myopathie**

La biopharma Acceleron (Cambridge, Massachussets), spécialisée dans le développement de traitements pour des maladies rares, a inclus et traité fin décembre le premier patient de son essai de phase 2 d'une nouvelle molécule, l'ACE-083, un agent de stimulation musculaire, destiné à tenter de corriger une forme de myopathie, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (*facio-scapulo-humeral muscular dystrophy/FSHD*).



La FSHD est une forme rare de myopathie d'origine génétique, qui touche environ 19 000 personnes aux USA. Elle ne dispose actuellement d'aucune thérapie curative. Elle se traduit par une détérioration de qualité des muscles, avec progression d'une faiblesse musculaire handicapante.

La myopathie facio-scapulo-humérale est aussi appelée en France maladie de Landouzy-Dejerine, ou FSH, est due à une modification de la structure d'une petite région du chromosome 4, la région D4Z4. Les deux formes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, FSH1 et FSH2, ne diffèrent que du point de vue génétique.

La FSH touche les muscles du visage et des membres supérieurs. La prise en charge vise essentiellement à prévenir les complications, notamment orthopédiques, et à améliorer le confort de vie. C'est une myopathie et comme telle, elle entraîne des difficultés motrices dans des territoires préférentiels : les muscles du visage (facio), les muscles de l'épaule (scapulo) et les muscles du bras (humérale). Elle entraîne aussi une atteinte des muscles

des membres inférieurs pouvant gêner la marche. Elle se manifeste surtout par une réduction asymétrique du volume musculaire (amyotrophie) et une faiblesse musculaire. L'atteinte musculaire est extrêmement variable d'un sujet à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Le diagnostic est à la fois clinique (faiblesse progressive des muscles) et génétique. (Source : AFM-Telethon).

Selon le Dr Matthew Sherman, directeur médical d'Acceleron, les études précliniques et le premier essai clinique ont fourni des données positives, concernant notamment le mode d'action de l'ACE-083, suggérant qu'il pourrait devenir un nouveau traitement de cette maladie qui affecte la puissance musculaire des patients et leurs capacités fonctionnelles.

La phase 2 est destinée à évaluer l'ACE-083 chez des patients ayant une amyotrophie du muscle tibial avec faiblesse de la flexion du pied, ainsi qu'une amyotrophie du biceps. La phase 2a étudiera les effets d'une escalade de posologie en injection intramusculaire toutes les trois semaines pendant 3 mois chez 36 patients pour évaluer l'augmentation du volume et de la force musculaires. La phase 2b est une étude de l'ACE-083 contre placebo sur la même durée. L'essai devra aussi confirmer la sécurité du traitement-candidat. Cet essai est répertorié sur le site des NIH www.clinicaltrials.gov sous le n° NCT02927080.

L'ACE-083 est un traitement-candidat qui agit en tant que ligand de la superfamille des TGF- β (TGF- β), impliquée dans la régulation de la masse et de la force musculaires, selon Acceleron, qui a conçu sa molécule pour augmenter la masse et la force musculaires de façon sélective dans les muscles qui la reçoivent en injection. □

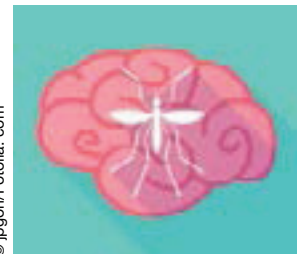
J.-M. M.

Source : www.acceleronpharma.com

BRÈVES

Des clés d'entrée de Zika dans le cerveau

L'équipe d'Ali Amara, directeur de recherche INSERM (Unité 944 Pathologie et virologie moléculaire, INSERM/CNRS/Université Paris-Diderot) décrit comment le virus Zika infecte les



neurons. Le projet ZIKAlliance, coordonné par l'INSERM et financé par Direction générale de la recherche et de l'innovation de la Commission européenne, a soutenu cette recherche. Constat : la protéine Axl, exprimée dans des cellules gliales, facilite l'entrée du Zika dans le cerveau, avec l'aide d'une autre protéine : Gas6, médiateur entre les particules virales et ces cellules. L'activation d'Axl réduit la réponse immunitaire anti-Zika et favorise l'infection. Cette étude apporte des connaissances sur les interactions moléculaires au moment de l'entrée du virus dans les cellules gliales. Une observation-clé pour comprendre les complications neurologiques de l'infection, qui révèle *in vitro* que l'inhibition de la voie Axl serait une cible thérapeutique potentielle, mais il reste à identifier d'éventuels effets secondaires à son blocage.

Source : Cell Reports, 10/1/2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.045>.

Ordinateur et stérilité masculine

L'usage prolongé de l'ordinateur serait à ranger aux côtés de facteurs connus de stérilité chez l'homme, selon une étude canadienne. Cancer, tabagisme, anti-inflammatoires stéroïdiens, obésité, cyclisme [intensif] sont des facteurs de risque de baisse du compte spermatique, plus ou moins bien identifiés par les hommes. L'usage prolongé du *laptop* est méconnu de toutes les catégories socio-économiques masculines, quels que soient l'âge et le niveau d'éducation, constatent les auteurs, qui notent que les hommes sont peu enclins à demander des explications sur leur santé, et encore moins sur leur fertilité [par rapport aux femmes ?]. Selon Phyllis Zelkowitz, psychiatre, et coll. (Université McGill et Jewish General Hospital, Montréal). Selon cette étude, pas plus d'un tiers des hommes interrogés et sur ceux-ci 60 % seulement désiraient en savoir plus sur leur fertilité. Dans cette étude en outre, les hommes interrogés ne connaissaient que la moitié des activités et des affections médicales susceptibles d'altérer leur compte spermatique.



Source : Université McGill, 22/11/2016.

BRÈVES

Tests obligatoires pour les nouveau-nés

La FDA a approuvé un panel de 4 tests destiné à détecter dès la naissance 4 maladies métaboliques rares. Ce panel dénommé *Seeker* est destiné au dépistage de la mucopolysaccharidose de type 1, et des maladies de Pompe, de Fabry et de Gaucher. Il s'agit

des premiers tests approuvés pour le dépistage de maladies rares familiales provoquant l'accumulation dans certains organes de protéines délétères non métabolisées. Elles font partie des maladies lysosomales et peuvent endommager les organes-cibles, voire entraîner le décès si elles ne sont pas prises en charge précocement. Leur incidence est de 1 sur 1 500 naissances à 1 sur 185 000 naissances, indique la FDA. Déjà plusieurs États ont imposé ces dépistages chez le nouveau-né. Ils se font par un prélèvement minime de sang (généralement au talon) dans les 48 heures de la naissance. La FDA a donné son feu vert sur la base des résultats d'une étude impliquant plus de 154 000 nouveau-nés. Le panel *Seeker* a été développé par la société Baebies (Durham, Caroline du Nord).

Aider les patients à comprendre la santé

Certains individus peinent à comprendre l'information sur la santé qu'ils reçoivent des professionnels, explique Régis Vaillancourt, de l'Académie nationale de pharmacie, citant l'exemple d'un faible niveau de littératie

en matière de médicament. Cela concerne les sujets mal à l'aise avec le langage courant, ayant un faible niveau d'éducation, les sujets âgés... Ceci peut affecter la santé via la continuité des soins, incluant la gestion des médicaments. Des outils existent, certains spécifiques aux pharmaciens, afin d'aider les patients à faible littératie, ils permettent aux patients de devenir *agents actifs* de la gestion de leurs médicaments. Favoriser une bonne littératie en matière de santé dans le contexte de la prise de médicaments suppose stratégies et outils de communication disponibles pour les pharmaciens, incluant l'usage de pictogrammes et d'infographies permettant de communiquer des conseils de traitement ou de prise de médicaments. Le pharmacien peut aussi développer son propre matériel d'éducation sanitaire, qu'il validera en évaluant la compréhension des patients.

Cancers: une base de données Europe-Amérique du Nord

Le projet GENIE (Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange) est une base de données destinée au partage de données génomiques anonymisées de quelque 19 000 patients ayant bénéficié du séquençage de leur tumeur. C'est la plus large base de données de ce genre actuellement dans le monde.

Cette base de données sera partagée entre les 8 centres majeurs de lutte contre le cancer du monde, spécialisés en médecine personnalisée – parmi eux deux européens, dont pour la France l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif, et 6 centres nord-américains¹. Fédérée en consortium par l'*American Association for Cancer Research* (AACR), son initiateur, GENIE regroupe les données de 59 types de cancers.

Pour le Pr Alexander Eggermont, DG de l'Institut Gustave-Roussy², « le projet GENIE constitue le plus important et le plus structuré effort de partage de données en génétique des cancers. Cette initiative qui a pu voir le jour grâce à l'*American Association for Cancer Research* est un beau projet international d'ouverture, collaboratif et généreux, qui bénéficiera avant tout aux patients ».

« Le libre accès à la base GENIE va permettre aux chercheurs du monde entier de mieux étudier les cancers rares, de valider des signatures moléculaires de réponse à un traitement ou encore d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou de nouveaux biomarqueurs », explique le Pr Fabrice André, oncologue à Gustave Roussy et directeur de recherche à l'INSERM.

La base GENIE inclut notamment les données de près de 3 000 patients avec un cancer du poumon, plus de 2 000 avec un cancer du sein et plus de 2 000 avec un cancer colorectal (CCR). Ces données proviennent de patients dont les tumeurs ont été génétiquement séquençées à l'occasion de leur prise en charge thérapeutique dans chacun des centres anticancéreux internationaux impliqués dans le projet GENIE de l'AACR.

La publication de ces données et son accès permis à la recherche internationale sur le cancer a pour objectif de soutenir la recherche clinique et d'accélérer les avancées en cancérologie, dit l'AACR. Les don-



nées de GENIE pourront être exploitées de diverses façons au bénéfice des patients : validation de la signature génomique des tumeurs, réponse aux traitements, pronostic des cancers, identification de nouveaux patients éligibles aux traitements validés, identification de nouvelles cibles thérapeutiques, de nouveaux biomarqueurs... □

J.-M. M

Source: IGR, Villejuif, et AACR: www.aacr.org/Research/Research/Pages/aacr-project-genie-data.aspx#.WL67fRCBcwI

1. Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Institut Gustave-Roussy, Villejuif; The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Pays Bas; Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins, Baltimore; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada; MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston; Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville.

2. L'Institut Gustave-Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe, constitue un pôle d'expertise global contre le cancer, avec 3 000 professionnels assurant le soin, la recherche et l'enseignement.

www.gustaveroussy.fr

Thérapie cellulaire: développement à la française

Le groupe pharmaceutique français Servier a fait appel à la société d'ingénierie belge MaSTherCell (Gosselies) pour développer une plateforme de production industrielle d'une thérapie cellulaire allogénique CAR-T.

Les thérapies cellulaires sont prometteuses pour certains cancers mais jusqu'ici les succès se sont limités aux thérapies autologues. Cette approche, qui consiste à prélever des cellules du patient pour créer un produit de soin, est limitée en raison de l'impossibilité de l'industrialiser, d'où accès à peu de patients. Les thérapies allogéniques permettront de proposer cette technologie à plus de patients. L'une des thérapies les plus avancées est la technologie des CAR-T, cellules T armées d'un récepteur antigénique chimérique. Servier développe ainsi UCART-19. Deux essais cliniques sont en cours chez l'enfant et l'adulte dans la leucémie lymphoblastique aiguë B (LLA-B) récidivante ou réfractaire.

MaSTherCell prévoit d'achever la plateforme CAR-T en 2018, ce sera un complément des installations de bioproduction de Servier sur son site à Gidy, dont les activités seront principalement la production d'anticorps.

« La production à grande échelle pour les essais cliniques avancés demeure l'un des enjeux majeurs de la thérapie cellulaire, notamment celui des CAR-T, selon Marielle Anger-Leroy, directeur du Développement industriel des biotechnologies de Servier. « En tant que pionniers dans l'élaboration de ces thérapies novatrices, nous devons trouver les meilleurs partenaires pour optimiser les chances de proposer ces thérapies aux patients ayant peu d'alternatives ».

UCART19 est une immunothérapie développée pour les hémopathies exprimant l'antigène CD19, fondée sur des cellules T allogéniques génétiquement modifiées. UCART19 a été initialement développé contre la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Cellectis s'appuie sur les résultats positifs d'essais cliniques utilisant des dérivés de la technologie CAR, et pourrait proposer un produit allogénique congelé prêt à l'emploi.

En 2015, Servier a acquis de Cellectis, biotech française, les droits exclusifs d'UCART19. Suite à un accord, Servier et Pfizer collaborent au développement clinique de cette immunothérapie anticancéreuse. Pfizer ayant les droits de commercialisation d'UCART19 aux USA, et Servier dans le reste du monde. Servier, qui réinvestit 25 % de son chiffre d'affaires en R & D, souhaite être un acteur majeur en oncologie. Il a 9 molécules en développement clinique avec des partenaires internationaux pour les cancers de l'estomac, du poumon, autres tumeurs solides, leucémies et lymphomes: cytotoxiques, apoptotiques, thérapies ciblées, immunothérapies, thérapies cellulaires... 

J.-M. M

Source: MaSTherCell. www.masthercell.com

Vaccin anti-Ebola : des résultats salués par l'OMS

À la veille de Noël, l'OMS a attiré l'attention dans un communiqué sur les résultats (publiés le 23 décembre dans *The Lancet*) de rVSV-ZEBOV, premier vaccin anti-Ebola expérimental doté d'un effet hautement protecteur contre le virus, dans un essai réalisé en Guinée. Ces résultats confirment les résultats préliminaires publiés en 2015.

L'essai de rVSV-ZEBOV a concerné 11 841 personnes, dont des enfants à partir de 6 ans, au cours de l'année 2015. Chez les 5 837 sujets vaccinés, aucun cas de maladie à virus Ebola (MVE) n'a été enregistré dans les dix jours ou au-delà après l'immunisation, alors que chez les sujets-contrôles 23 cas ont été notifiés. L'essai était dirigé par l'OMS (Dr Marie-Paule Kieny, sous-directeur général de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation), le ministère guinéen de la Santé, Médecins sans frontières et l'Institut norvégien de santé publique, et autres partenaires internationaux.

Le vaccin final a été développé par Merck, Sharpe & Dohme (MSD). Le rVSV-EBOV a été initialement mis au point par l'Agence de santé publique du Canada, qui a cédé sa licence à NewLink Genetics, avant son acquisition par MSD.

Le mode d'action du vaccin repose sur le remplacement d'un gène d'un virus bénin, le VSV, virus de la stomatite vésiculaire, par un gène codant une protéine de surface du virus Ebola, éliminant ainsi le risque que constituerait un virus Ebola tué ou atténué, technique courante aujourd'hui en vaccinologie. Des essais préliminaires ont montré sa capacité protectrice sur

l'animal, et l'absence de risque et sa bonne immunogénicité chez l'humain.

Cette « percée thérapeutique » (*breakthrough*), selon le label FDA, a reçu le statut PRIME de l'Agence européenne des médicaments (EMA, Londres), ce qui devrait accélérer l'examen réglementaire de son dossier, selon l'OMS. Le dossier devrait être présenté à la fin de cette année aux autorités sanitaires des pays souhaitant l'acquérir. Ainsi, 40 ans après la première apparition de cette maladie tropicale émergente (1976, Zaïre), on approche(r) des moyens de maîtrise de cette maladie redoutable, lourdement létale, qui a frappé l'Afrique à plusieurs reprises au cours des décennies passées, la plus récente flambée s'étant produite de 2013 à 2016 en Afrique de l'Ouest, responsable de plus de 11 300 décès. Comme dit l'OMS : elle a fait ressortir la nécessité d'un vaccin, avec le soutien de la communauté médicale internationale, venue au chevet des 3 pays touchés : Guinée, Liberia et Sierra Leone.

Des études complémentaires sont en cours pour fournir davantage de données sur l'innocuité du vaccin pour les enfants et les populations vulnérables tels les sujets VIH-positifs. Dans le cas d'une



récidive de MVE avant approbation réglementaire du vaccin, un protocole d'usage compassionnel est prévu pour permettre l'accès des populations au rVSV-EBOV. □

J.-M. M.

Source : OMS

Il faut prendre l'hypochondriaque au sérieux



L'hypochondriaque n'est pas seulement un obsédé de sa santé (tout faire pour la préserver) ou des maladies (se soigner même si c'est inutile). S'inquiéter en permanence du risque d'infarctus peut effectivement se concrétiser.

Selon le Dr Line Iden Berge, psychiatre de l'Université de Bergen, et coll., ces sujets ont une double probabilité de développer une douleur thoracique (angor) ou un infarctus du myocarde comparés aux sujets non anxieux de leur santé anxieuse. Un haut niveau d'anxiété sanitaire (*health*

anxiety) augmenterait ainsi de 70 % le risque de cardiopathie.

Même un niveau d'anxiété *relativement bas* est susceptible d'augmenter le risque, d'influence de la psychosomatique. L'étude norvégienne n'était d'ailleurs pas conçue pour démontrer que l'obsession de l'infarctus peut le provoquer, mais seulement qu'il peut exister une relation entre les deux... en dehors des facteurs de risque classiques : tabagisme, sédentarité, surconsommation d'alcool, hérédité familiale, etc.

Bref l'augmentation du risque peut être « *provoquée par l'effet physiologique de l'anxiété elle-même* », selon les auteurs : psychosomatique ! Il faut absolument diagnostiquer et à traiter cette *anxiété sanitaire*.

Pour cette étude les auteurs ont analysé les données de quelque 7 000 patients de 59 à 63 ans de la *Norwegian Hordaland Health Study*, qui ont répondu à des questionnaires sur leur santé, leur mode de vie, leur niveau d'éducation, et soumis entre 1997 et 1999 à un examen médi-

cal avec prise de sang, mesure statur pondérale et tensionnelle... et évaluation du niveau d'*anxiété sanitaire*. Un peu plus de 10 % de ces sujets étaient des *anxieux sanitaires*.

Tous les patients ont été suivis jusqu'en 2009. Un peu plus de 3 % (234) ont eu un infarctus ou un angor durant le suivi, en moyenne dans les 7 ans., soit 2 fois plus de cardiaques chez les anxieux que chez les non anxieux.

Ces résultats ont été commentés aux USA, pour certains spécialistes ils démontrent que la relation entre les problèmes de santé liés au *comportement* et la santé cardiaque est la clé pour les professionnels de santé pour aborder ces patients cardiaques.

Dans le passé les anxieux n'étaient pas pris au sérieux [en France, le stress facteur de risque cardiaque semble désormais passé de mode-NDLR], alors qu'il est clair aujourd'hui que l'*anxiété sanitaire* peut être néfaste. Il faut juste trouver le médecin qui la prend au sérieux...

Cette anxiété peut aussi inciter des patients à la consultation compulsive de sites santé sur internet : il est conseillé de demander à son médecin l'adresse mail des sites les plus sérieux... et les moins anxiogènes ! Le médecin traitant peut aussi orienter ces patients vers un psychiatre... alors que face à un hypochondriaque, la plupart des médecins tendent à le rassurer en disant : *Tout va bien, c'est juste dans votre tête*. Alors que l'anxiété doit être traitée quand elle est morbide. Spécialiste de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, le Dr Matthew Lorber (Lenox Hill Hospital, New York), dit : *Nous nommons cela* trouble de l'angoisse de maladie (illness anxiety disorder), *si vous ne traitez pas cette anxiété il y a risque de maladie cardiaque sévère, un anxiolytique peut renforcer l'efficacité du traitement psychiatrique*. ☐

J.-M. M.

Source : BMJ Open, online 3/11/2016, via HealthDay News.

Réaction du greffon contre l'hôte : début de l'essai clinique

La biopharma Incyte Corporation (Wilmington, Delaware) vient d'entamer le recrutement de patients pour son essai-pivot REACH-1 de phase 2 destiné à évaluer sa molécule ruxolitinib (Jakafi®) en association avec un corticostéroïde destiné au traitement de patients affectés d'une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (*acute graft-versus-host disease/GVHD*) et réfractaires au traitement de cette réaction par les stéroïdes seuls.

La GVHD est un problème clinique qui peut survenir dans les suites immédiates d'une transplantation d'organe ou d'une greffe de sang. Dans cette dernière, la moelle osseuse ou les cellules-souches du sang périphérique de donneur se retournent contre le receveur (d'un point de vue immunitaire). La GVHD est une cause importante de morbi-mortalité chez les sujets greffés avec des complications aiguës cutanées, digestives ou hépatiques significatives.

La FDA a accordé au ruxolitinib la dénomination de percée thérapeutique (*Breakthrough Therapy Designation*) pour le traitement de la GVHD aiguë, désignation conçue pour soutenir le développement et l'examen réglementaire de médicaments destinés à traiter des problèmes de santé sévère ou à risque léthal (*life-threatening conditions*), au même titre que la désigna-

tion de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*) est conçue pour les tests diagnostiques, les moyens de prévention ou les traitements sûrs et efficaces de maladies rares (maladies ou affections touchant moins de 200 000 sujets aux USA). Dans l'essai REACH-1 le principal critère d'efficacité sera le taux global de réponse à 28 jours, on tiendra compte aussi de la durée de la réponse à 14, 56 et 100 jours, de sa sécurité, de la létalité. L'essai est répertorié¹ et concerne des patients ayant subi une transplantation de cellules-souches hématopoïétiques allogénique (allo-HSCT) et suspects de GVHD de grades II à IV post-HSCT.

Le ruxolitinib (Jakafi®) inaugure en quelque sorte une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de JAK1/JAK2, approuvés par la FDA, d'abord autorisés pour le traitement de la polyglobulie essentielle



(polycythemia vera/PV) répondant insuffisamment au traitement par l'hydroxyurée. Jakafi® est également indiqué pour le traitement des patients à risque intermédiaire ou élevé de myélofibrose primaire ou secondaire à une PV, et de thrombocythémie essentielle post-myélofibrose. Jakafi® est commercialisé par Incyte aux USA et par Novartis sous le nom de Jakavi® en dehors des USA. □□

J.-M. M.

Sources : www.incyte.com – www.jakafi.com

¹<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02953678>

Perturbateurs endocriniens : un Sénat fâché



Au nom de la commission des affaires européennes du Sénat, Patricia Schillinger (Haut-Rhin) et Alain Vasselle (Oise), sénateurs, ont présenté le rapport *Les perturbateurs endocriniens dans les produits phytopharmaceutiques et les biocides*, qui conteste la position de la Commission européenne sur le sujet.

La réglementation européenne des phytopharmaceutiques et des biocides prévoit que toute substance doit être évaluée. Si elle est identifiée PE, la mise sur le marché n'est pas approuvée. Or les règlements ne précisent pas les critères scientifiques permettant d'identifier ce qu'est un PE et prévoient que la Commission européenne doit les déterminer avant le 14 décembre 2013, ce qu'elle n'a pas fait !

Condamnée par le Tribunal de l'Union européenne, la Commission a présenté en juin 2016 les critères d'un PE : effets indésirables sur un organisme sain ou sa progéniture, altération de la fonction du système endocrinien,

effets indésirables conséquences de l'impact endocrinien. Que reprocher à ces critères ?

Réponse : ils sont trop restrictifs, ont un *niveau de preuve attendu* trop élevé, il faut leur appliquer le *principe de précaution* et élargir les études qui les valident. Cela permettra de considérer PE les substances sur lesquelles il y a des *présomptions* suffisamment fortes. Ainsi seront reconnues comme PE les substances dont l'effet indésirable sur un organisme sain ou sa progéniture est connu ou présumé et si le lien entre perturbation endocrinienne et effet indésirable est *biologiquement plausible*.

Pour les phytopharmaceutiques, les substances reconnues PE peuvent être mises sur le marché par dérogation, si l'exposition à ces substances est négligeable, propose la Commission. Or le règlement des phytopharmaceutiques ne prévoit pas que la Commission puisse prendre cette disposition. De plus elle propose d'approuver les substances dont le mode d'action est précisément de perturber le système endocrinien des organismes nuisibles si cet effet n'est pas avéré pour l'humain. Or on ne peut mesurer les conséquences sur la santé et l'environnement de cette mesure, compte tenu des connaissances scientifiques actuelles et de la difficulté de démontrer avec certitude l'absence d'impact sur la santé humaine.

Dans une proposition de résolution, la commission sénatoriale fait 6 propositions :

- souhaite que des critères d'identification des PE soient définis pour d'autres produits que les phytopharmaceutiques et les biocides, notamment *cosmétiques et emballages plastiques* ;
- préconise de pouvoir identifier un PE sur la base d'études reconnues par la communauté scientifique mais qui ne font pas nécessairement l'objet d'une reconnaissance internationale ;
- estime nécessaire d'investir davantage en recherche pour identifier les substances présentant un danger, notamment en faisant des PE un thème de recherche prioritaire dans les programmes de recherche européens ;

- encourage la création d'un *groupe international de scientifiques indépendants* de haut niveau susceptible de fournir une information objective ;
- s'oppose à toute modification du cadre réglementaire de l'utilisation de substances reconnues comme PE dans les phytopharmaceutiques ;
- s'oppose à la mise sur le marché de substances susceptibles de perturber le système endocrinien des nuisibles. ☐☐

J.-M. M.

Source: Communication Sénat, commission des affaires européennes. http://www.senat.fr/rap/r16-293/r16-293_mono.html

Brevet américain pour « l'anti-réparateur » de l'ADN

La biotech française Onxéo annonce que l'Office américain des brevets (patents) a reconnu sa propriété intellectuelle et technologique sur son produit original AsiDNA®, qui ouvre sur une large famille de composés.

Onxéo (Paris) développe de médicaments innovants pour le traitement des maladies rares, notamment pour l'oncologie. Ce nouveau brevet (n° 15/232,844) doit protéger son AsiDNA®, un produit *first-in class* (selon la biotech elle-même), conçu pour s'opposer à la réparation de l'ADN tumoral. Il s'agit d'un composé de 64 nucléotides constitués en deux brins de 32 nucléotides, de séquence complémentaire et spécifique, et est déjà protégé au plan international.

Onxéo précise que ce nouveau brevet protège tous les composés analogues comprenant entre 40 et 400 nucléotides, quelle que soit leur séquence, ainsi que les compositions pharmaceutiques en rapport et les méthodes apparentées pour traiter le cancer, il confère une protection très large dans cette classe de molécules.

La biotech française note que la délivrance de ce brevet, après son dépôt en août 2016, confirme le caractère très innovant d'AsiDNA®, qui utilise un *leurre* pour brouiller les voies de signalisation impliquées dans la réparation de l'ADN tumoral.

Le nouveau brevet expirera en 2031, mais sa durée de protection pourrait être étendue jusqu'en 2036 avec le système de

certificat complémentaire de protection que confèrent les États-Unis. *L'extension de la propriété intellectuelle d'AsiDNA® est primordiale pour exploiter pleinement son potentiel et sa valeur pour nos actionnaires*, dit Judith Greciet, DG d'Onxéo.

Onxéo a donné des détails sur son blockbuster. Il s'agit d'un ADN double brin qui agit en amont des voies de réparation de l'ADN. Basé sur la technologie de blocage des voies de signalisation, il *brouille* les voies de signalisation impliquées dans le mécanisme de réparation des cassures pouvant affecter l'ADN tumoral, sans risque pour les cellules saines. Une nouvelle perspective en oncothérapie...

AsiDNA® a permis amélioration de l'efficacité de la radiothérapie, de l'ablation par radiofréquence et de la chimiothérapie dans des essais animaux sur divers types de tumeurs solides, ce qui en fait un adjuvant prometteur. Un essai clinique de phase 1/2a chez des patients porteurs de mélanome métastatique, a montré une bonne tolérance et sécurité d'AsiDNA® en intratumoral et sous-cutané sans réaction inflammatoire.

Les résultats de cette étude, présentés en 2015 au congrès de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), ont montré,



sur une population de 23 patients, un taux de réponse objective de 59 % et un taux de réponse complète de 30 %, comparé à 10 % chez les patients traités par radiothérapie seule. ☐☐

J.-M. M.

Source: Onxéo (Paris). www.onxéo.com

BRÈVES

Vaccin HPV, Pap Test quand même



Si le vaccin anti-Papillomavirus (HPV) est un moyen de prévention du cancer du col de l'utérus, il ne dispense pas de la pratique du frottis, dit *Pap Test* (du nom de son inventeur en 1939, le Dr George Papanicolaou). C'est ce que rappelle, s'il en était be-

soin, une oncologue-gynécologue, le Dr Jayanthi Lea, dans un communiqué publié par le centre médical où elle exerce à l'Université du Texas de Dallas. Les femmes de tous âges doivent entreprendre ce test de dépistage de cellules précancéreuses ou cancéreuses, même vaccinées. Car « le vaccin réduit le risque de cancer, mais on n'a pas montré pour l'instant qu'il élimine la nécessité du dépistage », ajoute cette spécialiste. Car une fois qu'une femme a été vaccinée contre le HPV, le dépistage annuel entre 21 et 65 ans n'est plus requis, et un test tous les 3 à 5 ans est jugé suffisant. À moins qu'une patiente ait un problème de santé nécessitant une surveillance plus rapprochée. Pour les non vaccinées il y a l'option *Pap Test* + recherche de HPV, recommandée tous les 5 ans.

Source: UT Southwestern Medical Center, news release.

Traiter l'HTA protège l'os?

D'après une étude américaine publiée par l'Administration des anciens combattants (*Veterans Affairs*) et la sécurité sociale Medicare dans *JAMA Internal*

Medicine en novembre dernier, le traitement de l'hypertension artérielle par un certain anti-hypertenseur protège la masse osseuse des patients âgés. L'étude chez plus de 22 000 vétérans (moyenne: 70 ans) a montré que les diurétiques thiazidiques semblent abaisser le risque de fracture ostéoporotique du bassin et de la hanche vs les patients sous d'autres anti-hypertenseurs. L'étude de 5 ans sous la supervision du *National Heart, Lung, and Blood Institute* a comparé plusieurs antihypertenseurs et leur capacité à modifier le risque cardiaque global. Elle a montré que les patients sous thiazidiques avaient 21 % de moins de risque de fracture du bassin et de hanche que les patients sous lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou amlodipine (inhibiteur calcique). Les thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire basale de calcium d'au moins 50 %, ce qui rétablit une balance calcique positive et réduit le risque fracturaire.

Y a-t-il un risque à manger «gluten-free»

Les adeptes du sans gluten, soit par obligation (intolérance immune et risque de maladie cœliaque), soit par effet de mode, s'exposent-ils à un risque inattendu, l'ingestion de métaux lourds: mercure et arsenic ?

Un article publié *on line* dans *Epidemiology* par une équipe américaine (Maria Argos et coll., Université de l'Illinois, Chicago) a justifié un communiqué de presse pour informer la population via les médias. Le *gluten-free* est aussi en vogue aux USA, avec abondance d'articles dans les revues médicales et la presse.

D'après cette étude, qui se rapporte aux produits disponibles aux USA, les substituts des céréales contenant du gluten recourent à la farine de riz, or le riz est connu pour accumuler de l'arsenic et du mercure à partir des engrais, du sol et de l'eau.

Ici 73 sujets *gluten-free* sélectionnés à partir de l'étude nutritionnelle permanente NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ont été comparés aux autres sujets: les *gluten-free* avaient presque deux fois plus d'arsenic et dans les urines et 70 % de plus de mercure dans le sang. Or les *gluten-free* ont tendance à consommer plus de riz, de produits à base de riz, plus de sirop de riz (édulcorant) que les non *gluten-free*.

Mais l'équipe de Chicago admet qu'à ce stade des connaissances « *d'avantage de recherches sont nécessaires avant que nous puissions déterminer si ce régime (sans gluten) expose à un risque de santé significatif* ». Pourtant, dès la mi-février, l'article d'*Epidemiology* était déjà commenté en France !

Le *sans gluten* est recommandé aux sujets exposés au risque de maladie cœliaque [*cœliaque: qui a rapport à la cavité abdominale, aux intestins*], réaction auto-immune au niveau de l'intestin grêle, incontrôlable sauf à prescrire l'éviction des céréales contenant du gluten: blé, seigle et orge, et des aliments composés contenant ces céréales (gâteaux, pâtes, sauces...).

D'après les statistiques, la maladie cœliaque est diagnostiquée chez 1 % de la population américaine, mais près de 25 % de la population américaine observe un régime excluant les sources de gluten ! Les



sujets qui n'en ont pas besoin d'un point de vue nutritionnel pensent généralement que ce type de régime « réduit l'inflammation », mais aucune donnée scientifique ne le confirme, notent les auteurs.

On pourrait donc penser *a priori* qu'une proportion plus importante de la population que justifié s'expose au risque d'ingestion d'arsenic et de mercure. L'étude d'*Epidemiology* rappelle que ces deux toxiques exposent au risque de cardiopathie, de cancer et de neuropathies, en fonction des doses absorbées. Pour l'instant il n'existe pas de données indiquant que ces doses seraient inquiétantes (toxiques) chez les sujets observant un régime sans gluten.

En Europe, il existe des réglementations concernant l'exposition des consommateurs à l'arsenic des aliments « *et peut-être est-ce quelque chose qu'aux USA nous aurions besoin de prendre en considération* », estime Maria Argos. En effet, explique-t-elle, il y a déjà une réglementation aux USA sur la teneur de l'eau en arsenic, mais si la consommation en farine de riz augmente le risque d'exposition à l'arsenic, il serait logique d'adopter une telle réglementation.

Sans être alarmiste, on pourrait en France lire de plus près cette étude. Oui mais... en France on utilise aussi la farine de châtaigne en remplacement des céréales à risque. ☐

J.-M. M.

Source: communiqué, Université de l'Illinois, Chicago, 13/2/2017; *Epidemiology*.2017 doi: 10.1097/EDE.0000000000000640: The unintended consequences of a gluten-free diet.

LIVRES

Le cerveau, la machine et l'humain

Les spectaculaires découvertes des dernières années sur le cerveau permettent de l'être plus encore dans un avenir proche. Des nouvelles sur le cerveau arrivent du monde entier, révélant les secrets de l'apprentissage, de la mémoire, de l'attention, de la motivation, du *leadership*, de la prise de décision ! À l'ère des nouvelles technologies et du tout-numérique, on peut imaginer et même envisager que nous intervenions sur le cerveau humain pour le modifier. Où en sommes-nous, du cerveau et de l'humain ? Ce bouleversement que provoquent le numérique et le développement de la science informatique



va-t-il nous transformer en hommes-objets, voire en machines ? L'objectif de ce livre est de savoir dans ce contexte comment remettre l'humain au cœur de nos sociétés. L'auteur est directeur du Département de neurosciences à l'Institut Pasteur. Il est aussi directeur de recherche au CNRS, où il dirige le laboratoire *Gènes et cognition*, et membre de l'Académie européenne des sciences. Il a été professeur invité à l'Université Harvard pendant de nombreuses années. Il est l'auteur, avec

Jean-Didier Vincent, du *Cerveau sur mesure*, qui a été un grand succès. ■■

Pierre-Marie Lledo. 272 p.
Éditions Odile Jacob. www.odilejacob.fr

Les maladies chroniques

Vers la troisième médecine

Vingt millions de Français ont une maladie chronique, un tiers de la population, une véritable épidémie. Hier on en mourait, aujourd'hui elles nous *accompagnent* toute la vie. Diabète, cancer, HEA, sida, insuffisance respiratoire, mucoviscidose, myopathies, maladies inflammatoires de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde, asthme, lupus, insuffisance rénale, cirrhose, AVC, insuffisance cardiaque, sclérose en plaques, Parkinson, maladies psychiatriques, Alzheimer, obésité...

La France doit se doter des moyens d'améliorer la vie des patients. C'est l'ère de la 3^e médecine, médecine de la personne, avec la médecine des maladies aiguës bénignes et celle des maladies graves. Pour le patient une nouvelle façon de vivre, pour le médecin une nouvelle façon de soigner sur la base des avancées médicales et technologiques. Ici 74 médecins, patients et experts s'associent pour relever le défi



des maladies chroniques, pour la première fois, un livre complet sur tout ce que nous savons et pouvons faire. André Grimaldi, professeur émérite de diabétologie au CHU Pitié-Salpêtrière (Université Paris-VI), est l'auteur (avec J.-F. Bergmann, F. Chast, C. Le Jeune chez le même éditeur) de *La Vérité sur vos médicaments*. Yvanie Caillé, ingénieure, est fondatrice de l'association de patients Renaloo et directrice de l'Institut national des données de santé. Frédéric Pierru est sociologue, politiste, chercheur au Centre national de la recherche scientifique (CNRS). Didier Tabuteau est responsable

de la chaire santé de Sciences Po Paris, codirecteur de l'institut Droit et Santé (Université Paris-Descartes). Les droits d'auteur sont reversés à l'organisation humanitaire ATD-Quart Monde.

A. Grimaldi, Y. Caillé, F. Pierru, D. Tabuteau,
784 p. Éditions Odile Jacob.
www.odilejacob.fr

AGENDA

avril-juin 2017

ISN/World congress of nephrology

21-25 avril 2017

Mexico

www.theisn.org

ECCMID/European congress of clinical microbiology & infectious diseases

European society of clinical microbiology & infectious diseases

(www.esccmid.org)

22-25 avril 2017

Vienne (Autriche)

www.eccmid.org/eccmid_2017

Skin allergy meeting/ESCD

27-29 avril 2017

Zurich

www.eaaci.org/sam2017

ISCT 2017

International society of cell therapy

3-6 mai 2017

Londres

www.celltherapysociety.org - @ISCTglobal

ISLH/International society of laboratory hematology

4-6 mai 2017

Honolulu

www.islh.org

Paris Health Week

16-18 mai 2017

Paris/Porte de Versailles

www.pgpromotion.fr

European congress of endocrinology

20-23 mai 2017

Munich

www.es-hormones.org/meetings

European society of human genetics

27-30 mai 2017

Copenhague

www.eshg.org

Sessions scientifiques de l'American Diabetes Association (ADA)

9-13 juin 2017

San Diego

www.diabetes.org/meetings

EuroMedLab/IFCC-EFLM

(biochimie & médecine de laboratoire)

11-15 juin 2017

Athènes

www.athens2017.org



Vaccin paludisme: une protection durable

Le vaccin expérimental PfSPZ confère une protection durable contre plusieurs souches du parasite du paludisme, selon les données publiées par les NIH (National Institutes of Health) dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS).

En résumé ce vaccin encore sous investigation a permis de protéger un petit nombre de sujets adultes sains de l'infection par une souche différente de celle incorporée dans le vaccin. Le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), l'un des instituts spécialisés des NIH, a soutenu et cogéré cette étude clinique de phase 1.

Le vaccin PfSPZ utilisé dans cette étude a été développé par Sanaria Inc. (Rockville, Maryland). Il contient des sporozoïtes de *P. falciparum* atténués qui n'ont pas la capacité de déclencher une infection mais peuvent générer une réponse immune protectrice contre le paludisme issu d'un sujet vivant. Une précédente étude des NIH a confirmé que le PfSPZ est sûr, bien toléré avec un effet protecteur de plus d'un an chez des adultes sains contre une souche de parasite africain qui lui était opposée. Sur ce point, le Dr Anthony Fauci, directeur du NIAID, précise qu'il est nécessaire qu'un vaccin anti-paludisme protège l'humain des zones d'endémie contre les multiples souches dont les moustiques sont vecteurs: le constat d'une protection croisée assumée par le PfSPZ suggère qu'il pourrait remplir cet objectif.

L'étude signalée dans PNAS a enrôlé 31 adultes sains de 18 à 45 ans. Elle était conduite par Julie E. Ledgerwood (s *Vaccine Research Center/VRC*, NIAID) et Kirsten E. Lyke (Center for Vaccine Development, University of Maryland, Baltimore). Les volontaires ont reçu 3 doses du PfSPZ administrées en intraveineuse à 8 semaines d'intervalle.

Dix-neuf semaines après avoir reçu la dernière dose de vaccin, les participants vaccinés et un groupe de volontaires non vaccinés ont été exposés dans un environnement contrôlé aux piqûres de moustiques vecteurs de la même souche de *P. falciparum* (NF 54, africaine) incluse

dans le PfSPZ: 9 des 14 sujets (64 %) ayant reçu le vaccin n'ont montré aucune preuve de parasitémie, tandis que les 6 sujets non vaccinés avaient une parasitémie positive.

Sur les 9 participants qui ne montraient aucune preuve de paludisme, 6 ont été de nouveau exposés dans les mêmes conditions contrôlées à la piqûre de moustiques, vecteurs cette fois d'une souche de *P. falciparum* différente, dans un délai de 33 semaines après la dernière vaccination. Dans ce

Une recherche en cours, basée sur un essai de terrain, devrait déterminer si la protection peut être améliorée en fonction du dosage et du nombre d'injections du vaccin PfPZ.

groupe 5 des 6 participants (83 %) ont été protégés contre l'infection paludique, tandis qu'aucun des 6 sujets qui n'avaient pas reçu le vaccin et étaient exposés dans les mêmes conditions n'a été protégé.

Précision: tous les participants de l'étude qui ont été impaludés ont reçu immédiatement un traitement médical spécifique...

Obtenir une protection durable contre différentes souches de parasites du paludisme à partir d'une souche unique, plus de huit semaines après la vaccination, donne une indication du potentiel de ce vaccin, selon Robert Seder (*Cellular Immunology Section, Vaccine Research Center, NIAID*), auteur principal de l'étude parue dans PNAS. En s'appuyant sur ce constat avec le vaccin PfSPZ et parvenir à augmenter son efficacité, on est sur la piste d'un vaccin qui pourrait protéger efficacement la population contre une variété de parasites du paludisme là où celui-ci est prévalent.

L'équipe du NIAID a observé que le PfSPZ active les lymphocytes T, agents

majeurs de la réponse immunitaire contre le paludisme, et induit une réponse anticorps chez tous les sujets vaccinés. La réponse spécifique au vaccin T-dépendante était comparable avec les deux souches de parasites, ce qui donne un aperçu du mécanisme par lequel le vaccin confère une protection.

Une recherche en cours devrait déterminer si l'efficacité de cette protection peut être améliorée en fonction de la dose administrée et du nombre d'injections du PfSPZ. Un essai d'efficacité de phase 2 est en cours pour tester trois dosages (posologies) différents dans un schéma de trois injections chez des enfants de 5 à 12 mois au Kenya occidental pour évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin dans un contexte d'infection naturelle (survenant à partir de l'environnement). Sanaria Inc. a conçu et produit le vaccin PfSPZ, mis à disposition du NIAID avec les moustiques de l'essai. de phase 1, répertorié sur <https://clinicaltrials.gov> sous l'identifiant NCT02015091.

Le paludisme (*malaria*), rappelle le NIAID, est transmis à l'humain par la piqûre de moustique, qui injecte des parasites immatures, les sporozoïtes, qui rejoignent la circulation. De là, les parasites rejoignent le foie, où ils effectuent leur maturation, se répliquent et disséminent via la circulation systémique dans l'organisme, déclenchant des symptômes caractéristiques: frissons, hyperthermie, céphalée, nausées, hypersudation, asthénie...

Selon l'OMS 214 millions de sujets étaient porteurs du paludisme en 2015, et 438 000 y ont succombé, principalement de jeunes enfants en Afrique. L'espèce *Plasmodium falciparum* est le principal responsable de la morbi-mortalité du paludisme en Afrique. Aux USA, comme dans d'autres pays développés, le paludisme de retour de voyage en zone d'endémie est un problème chez les touristes, les travailleurs et les troupes expatriés. ■■

K. Lyke et al. PfSPZ vaccine induces strain-transcending T cells and durable protection against heterologous controlled human malaria infection. PNAS DOI: 10.1073/pnas.1615324114 (2017).

Améliorer l'accès à l'insuline: oui mais...

Un éditorial du *Lancet Diabetes & Endocrinology* évoque un problème de santé publique que les bénéficiaires de nos systèmes de santé européens, quand même très favorables, ne soupçonnent pas: l'insuline coûte de plus en plus chers aux diabétiques américains... et d'autres.

Le coût et l'accès à l'insuline représentent une préoccupation croissante dans le monde. Les prix de l'insuline flambent, comme d'ailleurs celui de certains médicaments et autres dispositifs médicaux, aux USA et sont devenus un enjeu politique. Très récemment, en janvier, un procès a été intenté devant une Cour fédérale du Massachusetts contre 3 firmes pharmaceutiques internationales qui contrôlent le marché américain et mondial de l'insuline, avec l'allégation qu'elles font monter les prix, et que les patients paient de plus en plus cher.

Au même moment, l'Association américaine du diabète (ADA) lançait une pétition sur son nouveau site dédié (<https://makeinsulinaffordable.org>) en faveur d'une meilleure accessibilité [ce qui se traduit non pas par accessibilité mais désigne ce qu'on peut s'acheter-NDLR] – bref une insuline moins chère pour les diabétiques américains, dans le cadre de l'initiative *Stand Up for Affordable Insulin*.

Le site comporte une pétition réclamant une meilleure transparence tout au long de la chaîne de délivrance et exigeant une action du Congrès (parlementaires). Dans un *Comment* du *Lancet Diabetes & Endocrinology*, des auteurs (Jing Luo et coll., Boston) se font l'écho de cet appel de l'ADA, tout en notant que d'autres mesures seraient nécessaires pour augmenter l'*affordability* de l'insuline.

Bien que certains facteurs influençant les coûts de l'insuline doivent être recherchés dans le secteur privé opaque (*sic*) du système de santé, d'autres concernent le choix des insulines disponibles. Dans ce contexte, rappelle

l'éditorial, une récente résolution soumise à l'Organisation mondiale de la santé suggère d'ajouter les analogues d'insulines d'action prolongée (glargine et détémir) à la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Ce n'est pas la première fois que l'on propose d'ajouter l'insuline à cette liste de médicaments indispensables [donc aisément accessible par le fait].

L'OMS suggère d'ajouter les analogues d'insuline d'action prolongée à la liste des médicaments essentiels.

Oui mais... en 2011, le comité d'experts de l'OMS pour la sélection et l'usage des médicaments essentiels avait conclu qu'il n'y avait pas de différence clinique significative dans la plupart des évolutions avec les analogues comparés avec l'insuline humaine. Le problème demeure... même si la nouvelle proposition s'appuie sur une récente méta-analyse [parue en août 2014 dans le BMJ].

Vu le coût plus élevé des analogues de l'insuline, leur ajout à la liste de l'OMS poserait un problème, en premier lieu une question de budget-santé. Aux USA et dans les pays à haut revenu, les analogues ont progressivement dominé le marché *malgré une faible évidence de leur bénéfice comparée à l'insuline humaine recombinante moins chère*, souligne l'éditorial... Dans les pays à faible revenu l'insuline humaine est encore d'usage courant. Si les pays qui subventionnent la délivrance de l'insuline aux patients décident de stocker des analogues plus coûteux, des budgets plus importants seront nécessaires pour assurer leur disponibilité, ce qui pourrait être assuré en prenant sur les budgets d'autres pro-

blèmes de santé. Mais si le budget alloué [aux analogues] reste le même, davantage de patients risquent de ne plus y avoir accès: là où les patients paient de leur poche, les prix plus élevés peuvent rendre l'insuline encore moins *affordable*, conclut sur ce point l'éditorial.

On en est là: si les analogues sont inclus à la liste de l'OMS, il y aurait le risque – sauf si un accord était institué sur les prix – que l'industrie réduise la production de l'insuline humaine moins chère, réduisant la disponibilité (*availability*) mondiale de l'insuline *affordable*.

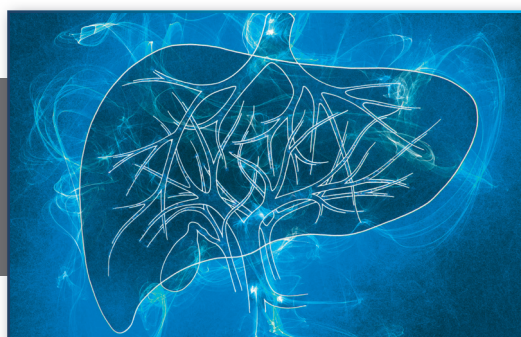
Un argument en faveur de la proposition d'inscrire les analogues de l'insuline à la liste de l'OMS serait que cet ajout pourrait mener à une réduction de leur prix. Cependant les réglementations et autres barrières ont en outre empêché que des insulines génériques ou biosimilaires aient plus d'effet sur les prix. À ce propos l'éditorialiste cite David Beran (Genève) qui dans le *Lancet Diabetes & Endocrinology* (*Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective*, 5/2/2016), écrit notamment: *Unlike drugs for HIV and AIDS, the production of generic or biosimilar insulin has not had an effect on the overall market*.

Cette année marque le 40^e anniversaire de la liste des *Essential Medicines* de l'OMS, qui augmenté et changé durant ces années, en fonction de l'avancée du développement des médicaments, des besoins en santé publique, de l'engagement de la société, des besoins des systèmes de santé. L'accès à l'insuline humaine est encore désespérément bas pour nombre de populations dans le monde, conclut l'éditorialiste, et il est improbable d'améliorer la situation en ajoutant des analogues plus chers à la liste. ■■

The Lancet Diabetes & Endocrinology
Volume 5, No. 3, p151, march 2017 :
The bare essentials: ensuring affordable access to insulin

Foie et pathologies (2)

Bruno Baudin ^{a,*}



© SPL BSIP

AVANT-PROPOS

Dans ce deuxième dossier sont réunis des sujets non traités le mois dernier ; et ce ne sont pas des moindres. Nous commencerons par les nouveaux traitements de l'hépatite C avec un grand spécialiste de cette maladie, le Professeur Lawrence Serfaty, hépatologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris ; vous verrez que des progrès notables ont été obtenus ces dix dernières années dans le traitement de cette pathologie d'origine virale redoutable et difficile à guérir jusqu'alors. Dans le deuxième article, un collègue tunisien chirurgien, avec son équipe, nous parlera du kyste hydatique d'origine parasitaire ; comment le diagnostiquer avec l'apport de la sérologie spécifique à côté de l'imagerie par échographie, comment le traiter chirurgicalement et en éviter la contamination par *Echinococcus granulosus* ? Le principal étant de respecter les règles d'hygiène alimentaire et vétérinaire. Vous trouverez ensuite un article sur l'évaluation de la fibrose du foie, sujet

^a Pôle de Biologie Médicale et Pathologie -
Service de Biochimie -
Responsable de l'UF de Biochimie Spécialisée
Hôpital Saint-Antoine - Bât. R. André
184, rue du Fbg Saint-Antoine
75571 Paris cedex 12
et INSERM UMR 1193 – UFR Pharmacie – Châtenay-Malabry
Université Paris-Sud

* Correspondance

* bruno.baudin@aphp.fr

© 2017 – Elsevier Masson SAS
Tous droits réservés.

qui a longtemps défrayé la chronique. Cette mise au point ne sera pas de trop et permettra de sortir du champ commercial des tests payants sur le net. L'article suivant concernera la place de la biologie dans le suivi de la transplantation hépatique ; des hépatologues et des biologistes décrivent l'évaluation du patient en attente de transplantation hépatique, l'évaluation du foie du donneur, le suivi biologique après transplantation hépatique, en particulier des complications post-opératoires à court, moyen et plus long terme. Un nouveau QCM vous permettra d'évaluer vos connaissances en fin de dossier.

Bonne lecture.

Sommaire thématique

- Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017 **p. 25**
- Le kyste hydatique du foie **p. 31**
- Évaluation non invasive de la fibrose hépatique **p. 38**
- Biologie et transplantation hépatique **p. 45**
- QCM **p. 55**

La coordination de ce dossier a été assurée par le Pr Bruno Baudin, Pôle de Biologie Médicale et Pathologie - Service de Biochimie - Hôpital Saint-Antoine.

Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017

Lawrence Serfaty^a

RÉSUMÉ

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C a connu un bouleversement depuis ces 5 dernières années avec l'avènement des agents antiviraux directs (AAD). Les combinaisons d'AAD sans interféron permettent d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue, et donc d'éradication du VHC, supérieurs à 90 %, quel que soit le profil du patient, avec une excellente tolérance et des durées de traitement de l'ordre de 8 à 24 semaines. Après 3 ans d'utilisation des AAD en France, les nouvelles stratégies antivirales soulèvent plusieurs questions comme l'accès au traitement et le dépistage, l'apport des études « vraie vie », les résistances virales, et la prise en charge des patients ayant une atteinte hépatique avancée.

Agents antiviraux directs - carcinome hépatocellulaire - cirrhose décompensée - études « vraie vie » - greffe hépatique - virus de l'hépatite C.

1. Historique du traitement de l'hépatite C

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C a connu un bouleversement depuis ces 5 dernières années avec l'avènement des agents antiviraux directs (AAD) (figure 1). La caractérisation des protéines du virus de l'hépatite C (VHC) depuis le début des années 2000 a permis dans un premier temps de développer des inhibiteurs de protéase NS3/4A de première génération comme le télaprévir (Incivo) ou le bocéprévir (Victrelis), commercialisés en France en 2011 (figures 1 et 2). Jusqu'à cette date, le traitement de référence était l'association interféron pégylé + ribavirine (bithérapie pégylée) pour des durées de 24 à 72 semaines en fonction du génotype du VHC et du profil du patient [1]. Les inhibiteurs de protéase de première génération ont ainsi permis d'améliorer l'efficacité antivirale de la bithérapie pégylée chez les patients infectés par le génotype 1 avec un gain de Réponse Virologique Soutenue (RVS: charge virale indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement)

^a Service d'Hépatologie

AP-HP, Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris France
UPMC Université Paris 6, UMR_S938, F75012, Paris, France

* Correspondance

* lawrence.serfaty@aphp.fr

SUMMARY

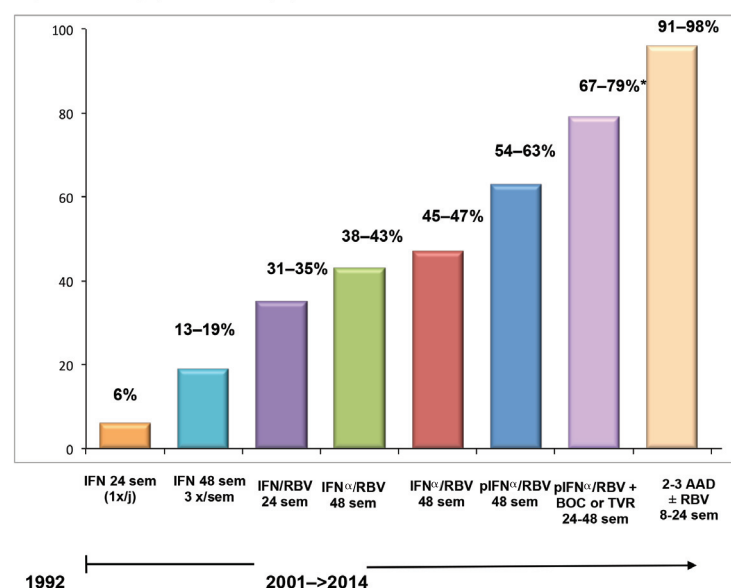
Hepatitis C new viral strategies

The therapeutic care of patients with chronic hepatitis C knew an upheaval for these last 5 years with the advent of direct antiviral agents (DAAs). Interferon-free regimens with combinations of DAAs allow to achieve rates of sustained virological response, and thus eradication of HCV, higher than 90 %, whatever the profile of the patient, with an excellent tolerance and short durations of treatment ranging between 8 and 24 weeks. After 3 years of DAAs use in France, the new antiviral strategies raise several questions as the treatment access and screening of patients, the contribution of « real life studies », the viral resistances, and the management of patients having an advanced liver disease.

Direct antiviral agents - hepatocellular carcinoma - decompensated cirrhosis - real life studies - liver graft - hepatitis C virus.

Figure 1 - Évolution du paysage thérapeutique.

Réponse Virologique Soutenue (%)



IFN: interféron, RBV: ribavirine, piFN: interféron pégylé, BOC: bocéprévir, TVR: télaprévir, AAD: agents antiviraux directs

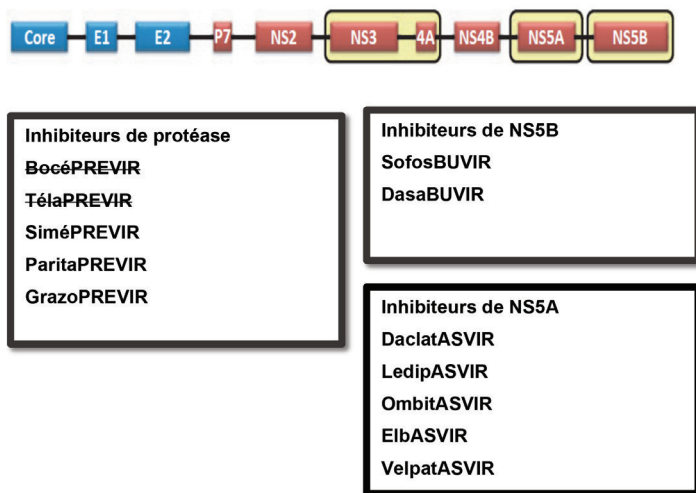
* chez les patients génotype 1

© Lawrence Serfaty

article reçu le 11 janvier 2017, accepté le 11 janvier 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 2 - Les différentes classes d'agents antiviraux directs ayant une AMM.



Source : © Lawrence Serfaty

Tableau I - Profil des différentes classes d'agents antiviraux directs.

	PI, 1st Generation	PI, 2nd Generation	NS5A Inh	Nuc NS5B Inh	Nonnuc NS5B Inh
Profil de résistance	●	●	●	●	●
Efficacité pangénotype	●	●	●	●	●
Efficacité	●	●	●	●	●
Effets secondaires	●	●	●	●	●
Interactions	●	●	●	●	●

● Bon profil ● Profil moyen ● Profil défavorable

Source : Adapté de : Farnik H, et al. *Antivir Ther.* 2012; 17: 771-783.

d'environ 30 % et une diminution de la durée de traitement à 24-28 semaines chez près d'un patient sur deux, mais au prix d'une moins bonne tolérance, d'interactions médicamenteuses et de l'absence d'efficacité sur les autres génotypes du VHC [1].

En 2014, l'autorisation de mise sur le marché d'inhibiteurs spécifiques de seconde génération (*figures 1 et 2*), pangénotypiques pour certains, comme le sofosbuvir (Sovaldi), inhibiteur nucléosidique de la polymérase NS5B du VHC, le daclatasvir (Daklinza), inhibiteur du complexe de réplication NS5A, ou le siméprévir (Olysio), inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, a permis de traiter les patients avec des combinaisons d'antiviraux sans interféron, et d'obtenir des taux de RVS12 (charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement) supérieurs à 90 % avec des durées de traitement variant de 12 à 24 semaines et une excellente tolérance [2]. À partir de fin 2014-début 2015, le traitement a encore été simplifié grâce à la mise sur le marché de combos comme lédipasvir/sofosbuvir (Harvoni), associant au sofosbuvir un inhibiteur de NS5A,

ou paritaprévir/ombitasvir (Viekerax), inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir/inhibiteur de NS5A, en association au dasabuvir (Exviera), inhibiteur non nucléosidique de NS5B. En 2017, de nouveaux acteurs devraient être autorisés comme le combo elbasvir/grazoprévir (Zepatier), inhibiteur de NS5A/inhibiteur de protéase de seconde génération, ou le combo velpatasvir/sofosbuvir (Epclusa), associant au sofosbuvir un inhibiteur de NS5A de seconde génération pangénotypique [3, 4]. Le profil de chaque classe d'AAD est indiqué dans le *tableau I*.

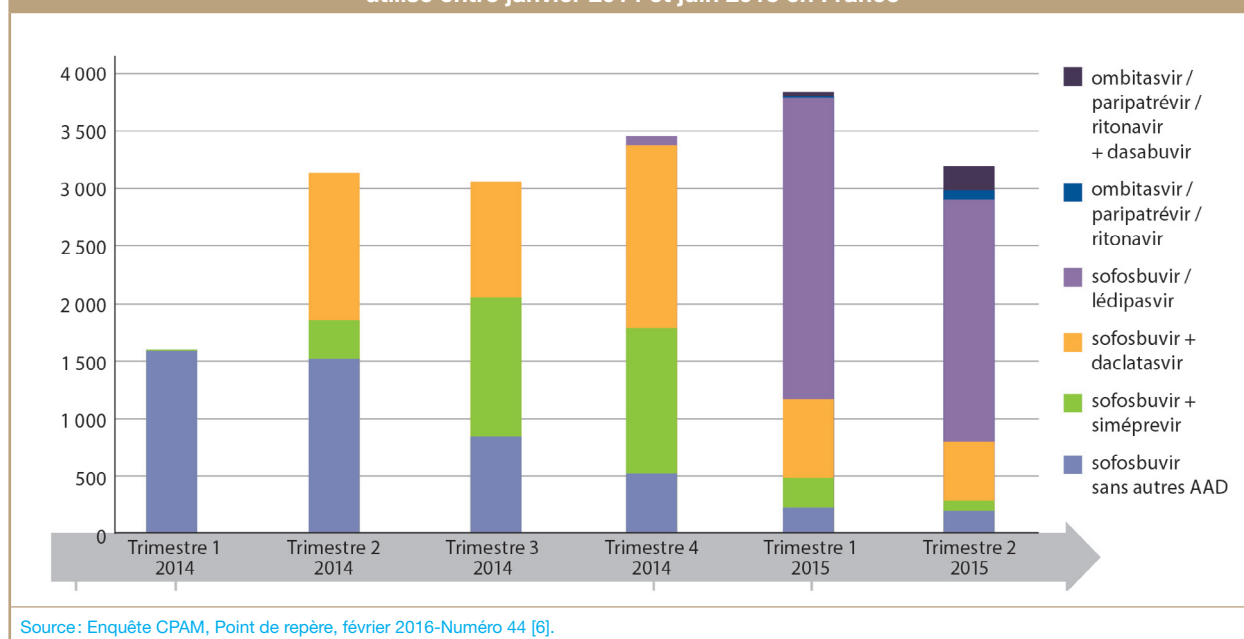
L'emploi des combinaisons d'AAD est dorénavant parfaitement codifié dans les recommandations de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) [5], et tient compte à la fois de la sévérité de la fibrose mesurée par les marqueurs non invasifs, du génotype du VHC, et de la notion d'un traitement antérieur ou non par bithérapie pégylée. Ainsi, chez les patients faciles à traiter, c'est-à-dire ayant une hépatite non cirrhotique, infectés par un génotype non 3, naïf de tout traitement antiviral antérieur, la durée de traitement varie de 8 à 12 semaines, sans ribavirine le plus souvent. Chez les patients difficiles à traiter, c'est-à-dire ayant une cirrhose, ou infecté par un génotype 3, et non répondeur à un traitement antérieur par bithérapie pégylée, la durée de traitement est de 12 à 24 semaines, avec l'adjonction de ribavirine le plus souvent. Chez les patients co-infectés par le VIH, les schémas thérapeutiques sont les mêmes, les AAD ayant une efficacité similaire à celle observée chez les patients mono-infectés. L'utilisation des AAD à la phase aiguë de l'hépatite C n'est pour l'instant pas clairement indiquée dans les recommandations. Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte avant d'initier le traitement antiviral, en particulier chez les patients ayant des comorbidités, un traitement antirétroviral ou chez les greffés sous immuno-supresseurs. Ces interactions sont consultables sur le site Liverpool (www.hep-druginteractions.org/)

Nous sommes maintenant à 3 ans d'utilisation des AAD avec des résultats remarquables en termes d'éradication du VHC chez les patients traités. Cependant, ces nouvelles stratégies antivirales soulèvent plusieurs questions comme l'accès au traitement, l'apport des études post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), les résistances virales, et la prise en charge des patients ayant une atteinte hépatique avancée. Ces différents points sont discutés dans cette mise au point.

2. L'accès aux nouveaux traitements

En raison de leur coût élevé, la prescription des AAD était restreinte jusqu'en avril 2016 aux indications remboursées suivantes : fibrose sévère (F3/F4 ou F2 sévère) ou quel que soit le stade de fibrose chez les patients ayant une cryoglobulinémie systémique et symptomatique, un lymphome B lié au VHC ou une co-infection VIH (JO, Arrêté du 18 novembre 2014, Arrêté du 29 avril 2015). La prescription d'AAD était également encadrée par la mise en place de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) dans une trentaine de centres désignés comme experts par la tutelle avec pour mission de valider

Figure 3 - Évolution du nombre de patient et du type d'agent antiviral direct utilisé entre janvier 2014 et juin 2015 en France



le traitement de tout patient VHC en France. Dans ce contexte, une enquête de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) indique que 18600 patients ont été traités par AAD entre janvier 2014 et juin 2015 [6]. L'évolution du nombre de patients traités et du type d'AAD en France est indiquée dans la **figure 3**. En 2016, dans l'ordre, la majorité des patients étaient traités par le combo lédiripasvir/sofosbuvir (patients génotype 1, 4, 5 et 6), puis par la combinaison sofosbuvir + daclatasvir (essentiellement patients génotype 3), puis par le combo paritaprévir/ombitasvir ± dasabuvir (patients génotype 1 ou 4), puis le sofosbuvir associé à la ribavirine (patients génotype 2)

voire à l'interféron chez quelques patients génotype 3, la combinaison sofosbuvir + siméprévir n'étant quasi plus prescrite sauf quelques cas particuliers de patients en échec d'AAD. Une enquête réalisée dans les hôpitaux généraux entre juillet 2014 et septembre 2015 indique que les patients traités sont en majorité des hommes, d'âge moyen 56 ans, cirrhotique dans 38 % des cas dont 11 % décompensés, co-infectés par le VIH dans 8 % des cas et ayant des manifestations extra-hépatiques dans 10 % (**tableau II**, [7]). L'accès universel au traitement déclaré par le ministre de la santé en mai 2016 s'est traduit par un élargissement des indications remboursées aux patients ayant une fibrose F2, infectés par un génotype 3, ayant des manifestations extra-hépatiques au sens large (incluant la fatigue), ou à risque élevé de transmission du VHC (usager de drogue, détenu, femme ayant un désir de grossesse) (JO, Arrêté du 10 juin 2016). Un accord récent entre le ministère et plusieurs laboratoires sur une baisse significative du coût des molécules permet dorénavant de prescrire certains AAD en dehors des indications restreintes (**tableau III**) et sans nécessité de validation par une RCP, celle-ci restant réservée aux cas complexes.

Dans ce contexte d'accès quasi universel au traitement par AAD, un certain nombre de mesures sont recommandées dans le rapport Dhumeaux 2, avec pour objectif d'éradiquer à moyen termes le VHC en France [8]. La dernière enquête réalisée par l'Institut National de Veille Sanitaire estimait que parmi 193 000 sujets infectés en France, 71 000 dépistés n'avaient pas encore été traités, et que 75 000 n'étaient toujours pas dépistés [9]. Ainsi, à côté du dépistage ciblé sur les facteurs de risque, il est maintenant recommandé un dépistage populationnel chez tout sujet adulte des deux sexes [8]. Il est également recommandé d'améliorer l'accès au traitement dans les populations difficiles comme les usagers de drogues par le biais des

Tableau II - Profil des patients traités par AAD dans le cadre des indications restreintes remboursées

	N = 987
Age (ans)	56
Sex ratio	3/1
Virémie élevée	59 %
Cirrhose	38 %
Child A/B/C	89/9/2 %
G1/G2/G3/G4/G5/G6	666/45/142/112/18/4
Coinf HIV	8 %
HTA/Diabète/Cardiovasculaire	21 %/14%/8%
CHC	2 %
Manifestations extra hépatiques	10 %

Source : Enquête dans les hôpitaux généraux de juillet 2014 à septembre 2015, Cohorte Aprovvie, AFEF 2015 [7].

Tableau III - Coûts des traitements et conditions de prise en charge de l'hépatite C en France au 1^{er} février 2017

Schéma thérapeutique	Génotype	Durée de traitement Sans / Avec cirrhose	Coût de traitement CHT	RCP Obligatoire	Prise en charge
Harvoni® <i>Sofosbuvir / ledipasvir</i>	1	Sans: 8 à 12 S Avec: 12 S	30 667 – 46 000 46 000	Oui	F2, F3, F4 ou Quel que soit le stade de fibrose si situations particulières
	4, 5 et 6	12 S	46 000		
Sovaldi® + Daklinza® <i>Sofosbuvir / Daclatasvir</i>	1 et 4	12 S	66 500		
	3	Sans: 12 S Avec: 24 S + RBV	66 500 133 924	Uniquement pour les patients complexes	Tous les patients sans distinction des stades de fibrose
Viekirax® + Exviera® <i>Ombistavir / paritaprévir / ritonavir + Dasabuvir</i>	1a	Sans: 12 S + RBV Avec: 24 S + RBV	29 192 58 384		
	1b	12 S	28 730		
Viekirax® <i>Ombistavir / paritaprévir / ritonavir</i>	4	12 S + RBV	26 894		
Zepatier® <i>Elbasvir / grazoprevir</i>	1a et 4	12 S 16 S + RBV si CV > 800 000 UI/mL et /ou polymorphisme NS5A	28 732 38 926		
	1b	12 S	28 732		
Sovaldi® + Olysio® <i>Sofosbuvir + Simeprevir</i>	4	12 S	56 645	Oui	F2, F3, F4 ou Quel que soit le stade de fibrose si situations particulières
Sovaldi® <i>Sofosbuvir</i>	2	Sans: 12 S + RBV	41 462		
Epclusa®* <i>Sofosbuvir / velpatasvir</i>	1 à 6	12 S	En cours de négociation prix CEPS	–	–
	3	Sans: 12 S Avec: 12 S + RBV			

Source: Établi par ESBUI Service EPBU AGEPS AP-HP

centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), la majorité de ces derniers ne connaissant pas le statut de leurs patients vis-à-vis du VHC d'après une enquête récente [10]. Le traitement des réinfections, fréquente chez les usagers de drogue mais surtout chez les co-infectés VIH homosexuels masculins, reste débattu. Les tests de dépistages rapides, pour les trois virus VIH/VHB/VHC, pourraient optimiser la prise en charge de ces populations difficiles. Enfin le parcours de soin du patient devrait être simplifié avec un rôle accru du médecin généraliste et à terme, une possible délivrance des traitements dans les officines de villes [8].

3. Les études « vraie vie »

Le coût élevé des AAD impose leur évaluation post-AMM dans les études « vraie vie ». Globalement, ces études ont confirmé les résultats des essais thérapeutiques [11]. Dans les trois grandes cohortes américaines (Target, Trio et Veteran Administration) évaluant le combo ledipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par le génotype 1, les taux de RVS restent très élevés, > 90 %, quel que soit le profil des patients [11]. Ces cohortes confirment également que les durées de traitement recommandées en fonction du profil des patients permettent d'obtenir des taux élevés de RVS, sans perte de chance pour les patients. Ainsi, il a été montré qu'un traitement de 8 semaines était

suffisant chez des patients génotype 1 non cirrhotiques, naïfs de traitement et ayant une charge virale < 6 MUI/l en pré-thérapeutique [11]. Les études « vraie vie » ont également permis d'optimiser l'utilisation de combinaisons d'AAD peu ou pas évaluées dans les essais thérapeutiques. Ainsi dans la cohorte française Hepather, l'analyse d'efficacité de la combinaison sofosbuvir + daclatasvir chez 768 patients infectés par le génotype 1 a montré qu'un traitement de 12 semaines était suffisant chez les patients non cirrhotiques avec un taux de RVS > 97 %, alors qu'un traitement de 24 semaines était associé à un taux de RVS significativement plus élevé chez les cirrhotiques (96 vs 90 %) [12]. L'adjonction de ribavirine n'avait pas d'impact sur l'efficacité du traitement. Chez les patients infectés par le génotype 3 et cirrhotiques, patients les plus difficiles, la cohorte dans le cadre de l'ATU française a permis de démontrer que l'allongement de la durée de traitement par sofosbuvir + daclatasvir à 24 semaines permettait d'obtenir un taux de RVS significativement plus élevé comparé à 12 semaines de traitement (85 vs 73 %), en particulier dans le sous groupe des cirrhotiques décompensés [13]. Une autre étude vraie vie française a montré que les cinétiques virales sous traitement par AAD ne permettaient pas de prédire la RVS, avec pour corollaire la recommandation de ne pas surveiller la charge virale sous traitement [5, 14]. Enfin, les études « vraie vie » ont permis d'identifier des événements indésirables graves inattendus comme les troubles du rythme cardiaque, en particulier chez des

patients sous amiodarone ou hypertension artérielle pulmonaire, avec là encore comme corollaire de nouvelles recommandations en termes de précaution d'utilisation du sofosbuvir [15, 16]. Des réactivations virales B sévères ont été rapportées chez les patients co-infectés par le VHB et traités par AAD, secondaires à la levée d'inhibition du VHB par le VHC [17]. Il est dorénavant recommandé de dépister le VHB et en cas de positivité de l'AghBs, d'instaurer une surveillance rapprochée, voire un traitement par analogue anti-VHB, avant d'initier un traitement par AAD [18].

4. Les résistances aux AAD

4.1. Variants résistants avant traitement et efficacité antivirale

Chez les patients naïfs de tout traitement antiviral, l'analyse du génome du VHC par séquençage a montré la présence de variants résistants NS3, NS5A ou NS5B [19]. La prévalence de ces variants résistants dépend de la région d'origine des patients et surtout de la technique utilisée : séquençage de population avec une sensibilité de détection de 15 à 25 %, « *deep sequencing* » avec une sensibilité de détection de 1 à 2 %. La présence de variants résistants NS3 a peu d'impact sur l'efficacité des AAD, y compris pour les inhibiteurs de protéase. Seule la substitution Q80K a un impact significatif sur l'efficacité du siméprévir chez les patients infectés par un génotype 1a. Les variants résistants NS5B, en particulier avec la substitution S282T, sont exceptionnellement retrouvés chez les patients avant traitement (< 1%) et ont peu d'impact sur l'efficacité antivirale du sofosbuvir. En revanche, les variants résistants NS5A sont relativement fréquents et ont un impact significatif sur l'efficacité antivirale des inhibiteurs anti-NS5A, en particulier chez les patients infectés par le génotype 1a. Chez ces derniers, la prévalence de substitutions associées à la résistance NS5A déterminée à l'aide d'une technique de séquençage de population était de 13 % aux US, 14 % en Europe et 7 % en Asie [19]. Une étude rétrospective réalisée chez 1 765 patients traités par lédipasvir/sofosbuvir montre que la présence en pré-thérapeutique de substitutions associées à la résistance au lédipasvir était associée à une baisse significative de la RVS chez les patients génotype 1a naïfs de traitement (91 vs 99 %), et encore plus chez ceux en échec de bithérapie péglée (76 vs 97 %) [20]. En revanche, la présence de ces substitutions chez les patients génotype 1b n'avait pas d'influence sur la RVS. Une analyse similaire réalisée chez les patients génotype 1a traités par elbasvir/grazoprévir rapporte également un impact négatif de la présence de substitutions associées à la résistance NS5A sur le taux de RVS [21]. En pratique, il est maintenant recommandé de renforcer le traitement chez les patients infectés par le génotype 1a, la recherche de variants résistants n'étant pas réalisée en routine en France [5].

4.2. Sélection de variants résistants chez les patients en échec des AAD

Chez les patients en échec virologique, le plus souvent sous la forme d'une rechute, le séquençage du VHC montre quasi systématiquement la présence de variants résistants vis-à-vis d'au moins un des AAD administrés [19].

Les variants résistants NS5B disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement en raison d'un faible pouvoir de « fitness », ce qui permet de retraiter les patients par sofosbuvir. Alors que les variants résistants NS3/NS4 disparaissent progressivement après l'arrêt du traitement, les études au long cours ont montré que les variants NS5A peuvent persister durant plusieurs années, ce qui pose le problème du retraitement des patients exposés aux inhibiteurs de NS5A. Certaines substitutions comme la Y93H sont associées à une plus grande résistance aux inhibiteurs de NS5A. En pratique, la recherche de variants résistants chez un patient en échec d'AAD n'est pas recommandée et le retraitement doit inclure un inhibiteur d'une autre classe, le plus souvent en association avec le sofosbuvir, voire avec un 3^e inhibiteur [5]. Actuellement plusieurs essais évaluent des combinaisons de 3 AAD chez les patients en échec.

5. Traitement des patients présentant une maladie hépatique avancée

Les combinaisons sans interféron ont rendu éligible au traitement les patients ayant une cirrhose décompensée ou un carcinome hépatocellulaire (CHC). En cas de cirrhose décompensée, ou d'antécédent de décompensation, les inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués en raison de leur hépatotoxicité potentielle. En termes d'efficacité des AAD, l'existence d'une maladie hépatique avancée est associée à une diminution des taux de RVS et à une amélioration aléatoire de la fonction hépatique, en particulier chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère [22, 23]. Dans ce contexte, il est recommandé de proposer un traitement par AAD en priorité chez les patients ayant un projet de greffe hépatique. L'amélioration de la fonction hépatique secondaire à l'éradication du VHC pouvant allonger le délai d'attente sur liste, il a été proposé de prendre en compte le degré d'insuffisance hépatique, défini par le score de MELD, pour décider de l'indication du traitement antiviral. Ainsi, chez les patients ayant un MELD élevé, il est recommandé de surseoir au traitement antiviral et d'attendre la période post-greffe pour l'utilisation des AAD, très efficaces sur la récurrence virale C du greffon comme cela a été rapporté dans une cohorte française [24]. Concernant le CHC, les études n'ont pour l'instant pas montré de baisse significative du risque de survenue, ou de récurrence, chez les patients cirrhotiques traités par AAD [25]. Au contraire, il existe actuellement une controverse à propos d'une fréquence anormalement élevée de CHC observée chez les patients cirrhotiques traités par AAD, en particulier en termes de récurrence après un traitement curatif de la tumeur [25]. Cependant l'analyse des cohortes françaises n'a pas confirmé ce sur-risque, celui-ci étant probablement le reflet d'un profil plus sévère des patients traités par AAD par rapport à ceux traités antérieurement par interféron [26]. Quoi qu'il en soit, la surveillance des patients cirrhotiques pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire, sous la forme d'une échographie semestrielle, doit être maintenue étant donné la persistance du risque après éradication du VHC [5].

6. Conclusion

Les AAD sont très efficaces en termes d'éradication du VHC, quel que soit le profil des patients. Les combinaisons d'inhibiteurs de seconde génération pan-génotypiques devraient permettre de se rapprocher des 100 % de RVS avec des durées de traitement encore plus courtes, de l'ordre de 6 à 8 semaines [28]. D'autres approches sont en cours d'évaluation comme les anti-sens anti-miRNA qui permettent de bloquer la réplication du VHC de façon prolongée après une seule

injection comme cela a été rapporté récemment chez des patients infectés par différents génotypes [29]. Cette approche pourrait être intéressante chez le greffé hépatique pour éviter la récurrence virale C sur le greffon. Enfin, à l'ère de ces thérapeutiques antivirales très efficaces, l'accès au traitement et l'optimisation du dépistage restent les défis majeurs pour venir à bout de l'infection VHC en France.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Gilead, MSD, BMS, Janssen, Abbvie.

Références

- [1] Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Intern* 2012 ; 32 : 1477-92.
- [2] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 1176-92.
- [3] Carrion AF, Martin P. Safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir for treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf* 2016 ; 15 : 883-90.
- [4] Greig SL. Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs* 2016 ; 76 : 1567-1578.
- [5] Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recoavril2016.pdf
- [6] Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C: retour sur 18 mois de prise en charge par l'Assurance Maladie. Points de repère février 2016-numéro 44.
- [7] Pariente A, Remy AJ, Arpurt JP, et al. Traitement de l'hépatite C par les nouveaux anti-viraux directs (NAVD): résultats à 15 mois dans une cohorte française de plus de 800 malades. AFEF, Toulouse 2015.
- [8] Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016. www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/rapportDhurmeaux2.pdf
- [9] Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, et al. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One*. 2015 ; 10(5): e0126920.
- [10] Melin P, Hij A, Hapca A, Bouillot H, et al. Les hépatites virales et les CSAPA en N 2012. AFEF Montpellier 2012.
- [11] Ingiliz P. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat*. 2017 Feb 7. doi: 10.1111/jvh.12686.
- [12] Afdhal N, Serfaty L. Effect of registries and cohort studies on HCV treatment. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 387-95.
- [13] Pol S, Bourlière M, Lucier S, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2017 ; 66 : 39-47.
- [14] Hézode C, Lebray P, De Ledinghen V, et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, for Hepatitis C Virus Genotype 3 in a French Early Access Programme. *Liver Int*. 2017 Feb 8. doi: 10.1111/liv.13383. [Epub ahead of print]
- [15] Hézode C, Chevaliez S, Scoazec G, et al. On-treatment viral kinetics do not predict SVR in patients with advanced liver disease receiving sofosbuvir in combination with daclatasvir or simeprevir for 12 weeks *J Hepatol* 2015 ; 62 : S653-S654.
- [16] Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1378-1380
- [17] Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest* 2016 ; 149 : e69-73
- [18] Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1304-6.
- [19] Madonia S, Orlando E, Madonia G, et al. HCV/HBV coinfection: The dark side of DAAs treatment? *Liver Int*. 2016 Dec 14. doi: 10.1111/liv.13342. [Epub ahead of print]
- [20] Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2017 151:70-86.
- [21] Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, et al. NS5A Resistance-Associated Substitutions in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus: Prevalence and Effect on Treatment Outcome. *J Hepatol* 2017 Jan 17. pii: S0168-8278(17)30011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.007. [Epub ahead of print]
- [22] Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, et al. Regulatory Analysis of Effects of Hepatitis C Virus NS5A Polymorphisms on Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 586-597.
- [23] Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 1224-31.
- [24] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 649-59.
- [25] Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 711-8.
- [26] Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after the revolution. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 663-65
- [27] ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 734-40.
- [28] Kohli A, Osinusi A, Sims Z, et al. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet*. 2015;385:1107-1113
- [29] van der Ree MH, de Vree JM, Stelma F, et al. Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: a phase 1B, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 10. pii: S0140-6736(16)31715-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31715-9. [Epub ahead of print]

Le kyste hydatique du foie

Dougaz Wejih^a, Noura Ramzi^{a,*}, Aoun Karim^{ab}, Dziri Chadli^a

RÉSUMÉ

L'hydatidose hépatique ou kyste hydatique du foie (KHF) est une affection fréquente dans les zones d'élevage de forte endémicité comme le Maghreb et le Moyen-Orient. Si elle reste une affection bénigne, son évolution naturelle est souvent émaillée de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients d'où l'intérêt d'un diagnostic rapide suivi d'un traitement adéquat. Le diagnostic positif des KHF repose sur les examens morphologiques, notamment l'échographie qui permet de visualiser les kystes et de suspecter les complications. La sérologie hydatique garde une place dans la stratégie diagnostique et surtout dans la détection des récurrences hydatiques après traitement.

Échinococcose - hydatidose hépatique - kyste hydatique.

SUMMARY

Hydatid cyst of the liver

Hepatic hydatidosis or hydatid cyst of the liver is a common condition in endemic areas such as the Maghreb and the Middle East. If it remains a benign condition, its natural evolution is often enameled by complications that may involve the vital prognosis of the patients, hence the interest of a rapid diagnosis followed by an adequate treatment. The positive of hydatid cyst is based on morphological examinations, especially ultrasound, which allows to visualize the cysts and to suspect complications. Serology is useful in the detection of recurrences after treatment.

Echinococcosis - liver hydatidosis - hydatid cyst.

1. Introduction

L'hydatidose hépatique ou kyste hydatique du foie (KHF) est une affection fréquente dans les zones d'élevage de forte endémicité comme le Maghreb et le Moyen-Orient [1]. Si elle reste une affection bénigne, son évolution naturelle est souvent émaillée de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients d'où l'intérêt d'un diagnostic rapide suivi d'un traitement adéquat.

2. Le parasite

Le tænia *Echinococcus granulosus* responsable de l'hydatidose est un cestode qui se présente sous trois formes évolutives.

2.1. La forme adulte

C'est un ver plat hermaphrodite mesurant 2-7 mm de long qui vit fixé entre les villosités de l'intestin grêle du chien. Sa longévité varie entre 6 mois et 2 ans. Il comporte 3 parties à savoir une tête, un cou et un corps. La tête ou scolex est d'aspect piriforme pourvue de 4 ventouses arrondies

et d'un rostre saillant qui lui permettent de se fixer sur la paroi intestinale de l'hôte (**figure 1**). Le corps est formé de trois à 5 anneaux dont le dernier anneau est gravide contenant jusqu'à 1 500 œufs mûrs appelés aussi embryophores. Arrivé à maturité, ce dernier anneau se détache du reste du parasite pour être rejeté dans les selles en libérant ses œufs. Un anneau gravide est éliminé toutes les 2 à 5 semaines.

2.2. L'œuf

Libéré de sa membrane externe fragile, il devient un embryophore. Il est ovoïde mesurant 30 à 40 µm, non operculé, protégé par une coque épaisse et striée. Il contient un embryon hexacanthé à six crochets ou oncosphère.

Figure 1 - Stade adulte d'*Echinococcus granulosus*.



© Noura Ramzi.

a Service de Chirurgie B

Hôpital Charles Nicolle
Tunis, Tunisie

b Laboratoire de Parasitologie Clinique

Institut de Pasteur
Tunis, Tunisie

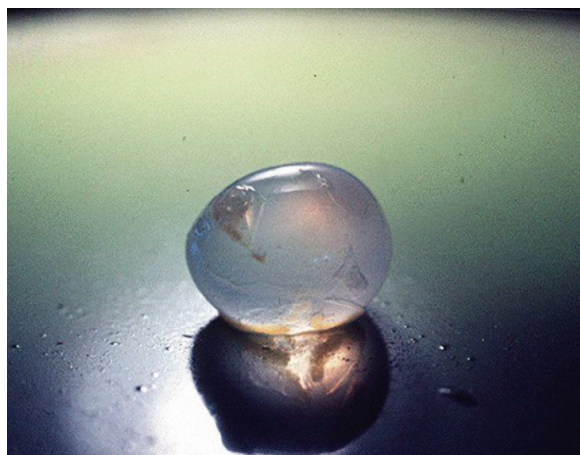
* Correspondance

ramzi.noura@gmail.com

article reçu le 11 janvier 2017, accepté le 11 janvier 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

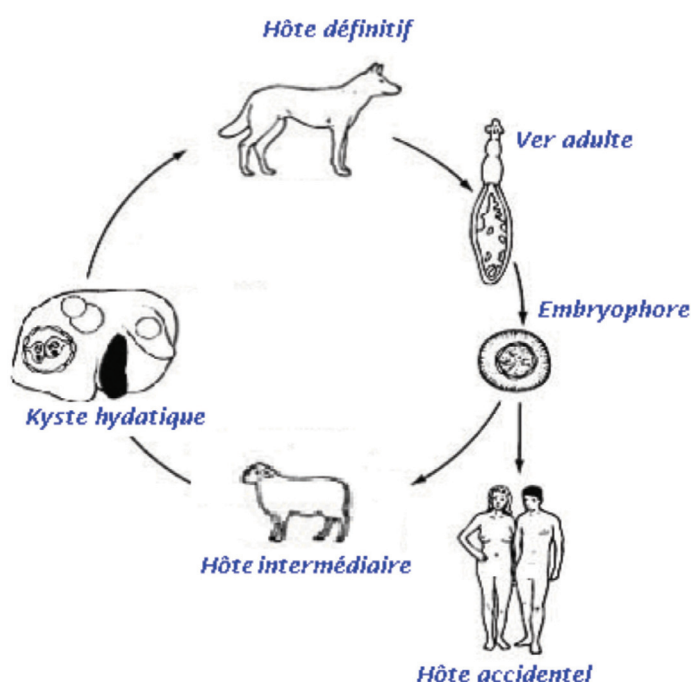
Figure 2 - Hydatide.



Source : Polycopié d'enseignement de parasitologie et mycologie du 2^e cycle des études médicales de la faculté de médecine de Nantes -126- 2005.

Les embryophores sont résistants dans le milieu extérieur ; leur survie dépend des conditions d'humidité et de température. Elle est de 1 mois à + 20 °C, de 15 mois à + 7 °C et de 4 mois à -10 °C. La congélation classique à -18 °C des aliments ne le tue pas. Ils sont cependant détruits en 3 jours si l'hygrométrie est faible (< 70%), en quelques heures par la dessiccation et en quelques instants par une température supérieure à 60 °C. Les agents chimiques, engrais et désinfectants n'altèrent pas leur vitalité et ne peuvent donc être utilisés pour désinfecter les légumes contaminés.

Figure 3 - Cycle évolutif d'*Echinococcus granulosus*.



© Noura Ramzi.

3.3. La larve ou hydatide

Une fois fixé dans les viscères de l'hôte intermédiaire ou accidentel, l'embryon hexacanthe perd ses crochets, se vacuolise, développe une vésiculation centrale et prend alors une forme kystique (**figure 2**). Sa croissance se fera de façon concentrique à la manière d'une tumeur bénigne. La vitesse de maturation est lente, dépendante de l'espèce hôte et du viscère parasité. Elle varie chez l'être humain de 1 à 30 mm par an. Dans certains viscères comme le foie, et avec le temps, l'hydatide s'entoure de parenchyme fibrosé qui sera considéré comme une « membrane » externe du kyste hydatique. Les deux autres membranes parasitaires étant la cuticule non cellulaire et la membrane prolifère interne et cellulaire qui donnera naissance aux proto-scolex et aux vésicules. Les kystes sont remplis de liquide hydatique et peuvent atteindre 25 cm de taille.

3. Cycle du parasite

Le cycle d'*Echinococcus granulosus* (**figure 3**) comprend deux hôtes : un hôte définitif (HD) représenté par des carnivores, principalement le chien, et un hôte intermédiaire (HI) correspondant à un herbivore le plus souvent le mouton. Le cycle classique domestique dans les zones rurales d'élevage. Les embryophores éliminés dans le milieu extérieur avec les selles du chien vont souiller le pâturage et sont ingérés par les moutons ; ils pénètrent la paroi digestive et gagnent par la circulation sanguine les viscères, principalement le foie et les poumons, où ils se transforment en larve hydatique. Le cycle est bouclé lorsque le chien dévore les viscères des moutons parasités. L'homme se contamine souvent en ingérant les embryophores qui souillent les aliments ou l'eau ou après contact avec des chiens parasités. C'est un hôte dit « accidentel » correspondant à une impasse parasitaire, ses viscères n'étant pas accessibles aux chiens.

4. Anatomopathologie

La connaissance de la structure du kyste hydatique est primordiale puisqu'elle a des implications thérapeutiques. En se développant dans le parenchyme hépatique, l'embryon hexacanthe se vacuolise constituant ainsi la tumeur parasitaire qui refoule progressivement le tissu hépatique qui l'entoure. Ce tissu, devenu plus dense et fibreux, constitue l'essentiel de la paroi du kyste. Il n'existe donc pas de plan de clivage entre cette coque et le foie dont elle est issue. À l'intérieur de cette adventice, on trouve la cuticule anhiste de couleur ivoire, résistante, d'environ 1 à 2 mm d'épaisseur. Cette cuticule enveloppe la membrane prolifère qui contient des scolex dont la plupart se libèrent et tombent dans la cavité kystique. Cette dernière contient un liquide hydatique limpide, eau de roche, riche en antigènes. Les capsules prolifères, des scolex libres, sédimentent au fond du kyste formant ainsi le sable hydatique. Le kyste peut contenir également des vésicules filles qui contiennent elles-mêmes d'autres vésicules.

5. Épidémiologie

L'échinococcose est une zoonose cosmopolite répartie de façon inégale sur les différentes régions du globe avec des zones de forte endémicité comme le pourtour méditerranéen (Maghreb, Grèce, Turquie), le Moyen-Orient, l'Amérique latine (Argentine, Chili) et la Chine [1,2]. Elle touche l'adulte jeune avec une prédominance féminine [3]. Les facteurs favorisant l'infestation par *Echinococcus granulosus* sont les professions exposées (éleveurs de bétail, bergers, bouchers, vétérinaires), l'abattage non contrôlé du bétail et l'hygiène déficiente des mains et des aliments principalement des végétaux et des salades [3].

6. Diagnostic Positif

Le diagnostic du kyste hydatique du foie (KHF) est basé sur l'examen clinique, l'imagerie et la sérologie hydatique.

6.1. Clinique

Type de description : Kyste hydatique du foie non compliqué.

6.1.1. Circonstances de découverte

Souvent, il s'agit de douleurs de l'hypochondre droit à type de pesanteur, parfois une symptomatologie moins évocatrice : douleurs basi-thoraciques droites ou lombaires droites ou encore épigastriques.

Ailleurs, il s'agit d'une découverte fortuite au cours d'une visite systématique d'embauche ou bien d'une consultation pour un autre motif. On constate alors soit à l'examen une hépatomégalie ou une masse abdominale ou on découvre à l'échographie abdominale des images évocatrices de KHF. Parfois, c'est un patient présentant une autre localisation hydatique (thorax surtout), chez qui le bilan d'extension de la maladie trouve un KHF. Plus rarement, le kyste est découvert au cours d'une intervention chirurgicale abdominale [2].

L'origine rurale, la notion de profession exposée ainsi que la présence de chiens et de bétail dans l'entourage associées ou non à des douleurs de l'hypochondre droit à type de pesanteur sont des éléments anamnestiques qui orientent vers le diagnostic de KHF dans les zones de forte endémicité.

6.1.2. Examen physique

L'inspection abdominale est le plus souvent normale. Parfois, on constate une voussure de l'hypochondre droit, la classique « surélévation en verre de montre », plus visible à jour frisant. La palpation et la percussion recherchent une hépatomégalie : elle est inconstante, et peut être régulière ou irrégulière. On palpe parfois le KHF sous forme d'une masse arrondie ou ovalaire, bien limitée, ferme ou rénitente, indolore, mobile avec le foie à la respiration.

6.2. Examens morphologiques

6.2.1. Échographie abdominale

C'est l'examen le plus performant pour le diagnostic d'hydatidose hépatique. L'échographie abdominale s'est

imposée comme l'examen de référence en raison de sa disponibilité même dans les zones reculées, sa fiabilité et la possibilité de réaliser un examen morphologique sans irradiation [4]. Elle permet de préciser le siège, le nombre, la taille et les rapports vasculaires et biliaires du kyste. La classification de Gharbi [2,5] était la première et la plus communément utilisée des classifications (*figure 4 et tableau I*).

Cette classification est actuellement de plus en plus remplacée par celle élaborée par le groupe informel de travail sur l'échinococcose de l'organisation mondiale de la santé (OMS) [2] (*figure 5*).

Cette dernière classification a pour but de standardiser la classification des KHF, d'avoir une corrélation entre le stade évolutif du parasite et l'imagerie et d'orienter ainsi la stratégie thérapeutique [5]. Elle se distingue de la classification de Gharbi par l'introduction de la notion de « cysticlesion » qui est une lésion uniloculaire, de petite taille (souvent inférieure à 0,5 cm) sans paroi propre visible et en inversant les types II et III des deux classifications. La corrélation entre les deux classifications est résumée dans la *figure 6* [6].

6.2.2. Tomodensitométrie abdominale

Le scanner est utile quand le diagnostic est difficile (type I, IV et V de Gharbi correspondant aux types CE1, CE4 et CE5 de la classification de l'OMS) en éliminant les diagnostics différentiels, à savoir : un kyste biliaire, un angiome hépatique, un adénome, un hépato-carcinome, un abcès du foie ou une métastase hépatique dans sa forme kystique. La tomodensitométrie est indiquée aussi en cas de localisation hydatique multiple, de KHF compliqué ou en cas de récurrence hydatique [7].

6.3. Sérologie hydatique

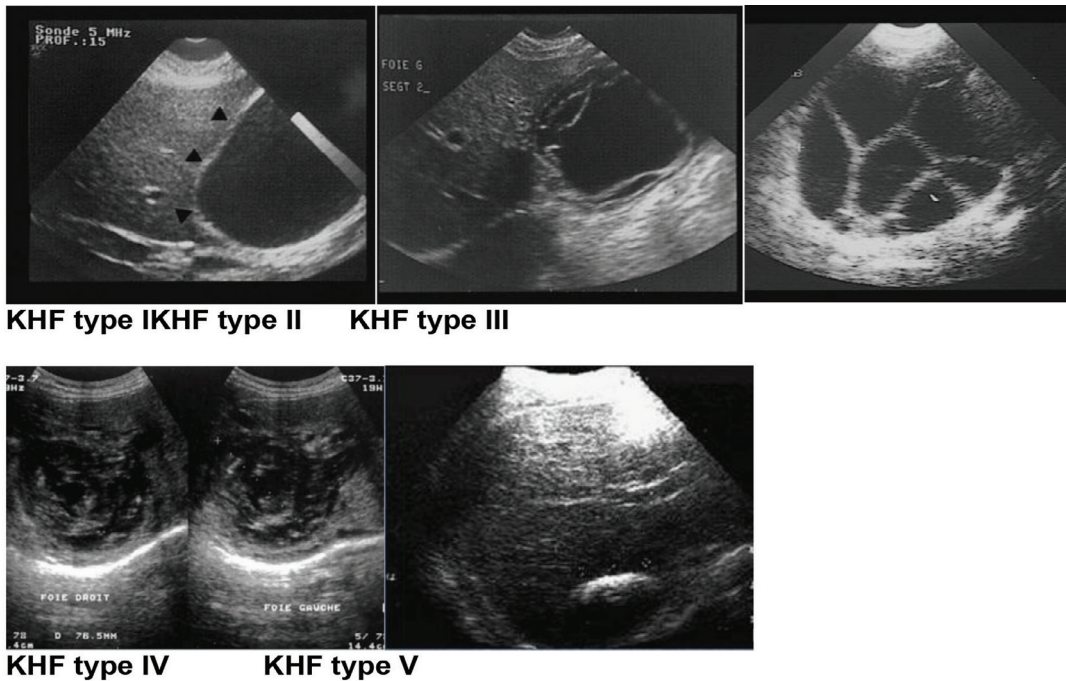
Elle se base sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques antiparasitaires dans le sang. Elle trouve son intérêt en cas de doute diagnostique dans les kystes types I et IV de la classification de Gharbi et dans le suivi post-thérapeutique, principalement le dépistage des récurrences hydatiques. L'immunoélectrophorèse par sa grande spécificité (mise en évidence de l'arc 5), de moins en moins utilisée en raison de sa lourdeur, et l'ELISA par sa sensibilité, s'avèrent les méthodes complémentaires de choix. Leur association permet le diagnostic dans 80 à 95 % des cas [7]. L'hémagglutination indirecte, l'électrosynérèse, l'immunofluorescence indirecte et plus récemment le western-blot sont également des techniques performantes et d'utilisation courante. L'identification des sous-classes d'immunoglobulines (Ig) est utile dans le diagnostic précoce des récurrences hydatiques et leur distinction des primo-infections. Ainsi, les IgG4 seraient des marqueurs de récurrence hydatique alors que les IgG2 seraient associées aux primo-infections [8].

7. Complications

7.1. Complications biliaires

C'est la complication la plus fréquente du KHF [2]. Le tableau habituel est celui d'une angiocholite aiguë hydatique avec la triade de Charcot (douleur, fièvre et ictère)

Figure 4 - Classification échographique de Gharbi des kystes hydatiques du foie.



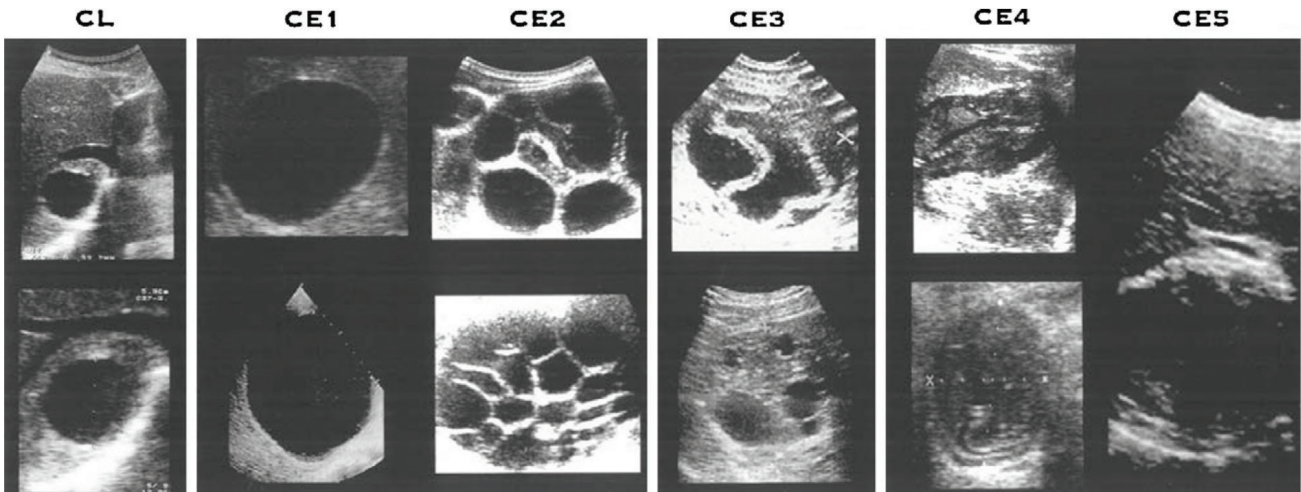
Source : Polycopié de chirurgie générale, Faculté de Médecine de Tunis, Université Elmanar II -295- Juin 2014.

Tableau I - Classification de Gharbi des kystes hydatiques du foie.

Type I	Formation arrondie hypo-échogène limitée par une paroi propre et donnant un renforcement postérieur. Ce type correspond au kyste uni-vésiculaire.
Type II	Formation arrondie hypo-échogène limitée par une paroi propre qui est décollée. Ce type correspond au stade de décollement de membranes.
Type III	Formation arrondie hypo-échogène multi-cloisonnée en «nid d'abeilles». Ce type correspond au kyste multi-vésiculaire.
Type IV	Formation arrondie hétérogène d'allure pseudo-tumorale. Elle est très évocatrice de KHF lorsqu'elle contient des images serpiginieuses, « en drappé » ou en « bulbe d'oignon » (correspondant aux vésicules affaissées et aux membranes), ou lorsqu'elle comporte aussi de petites formations hypo-échogènes (correspondant aux vésicules filles). Ce type correspond à un kyste à contenu gélatineux ou mastic.
Type V	Formation arrondie présentant une paroi hyper-échogène avec cône d'ombre postérieur. Ce type correspond à un kyste dont le périkyste est calcifié.

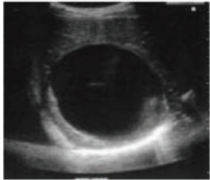
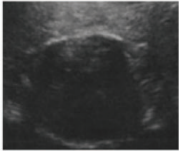
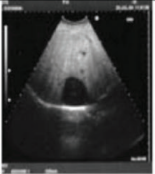
© Nouria Ramzi.

Figure 5 - Classification échographique élaborée par le groupe informel de travail sur l'échinococcose de l'OMS.



Source : Acta Tropica 114 (2010) 1–16

Figure 6 - Corrélation entre les classifications de Gharbi et de l'OMS.

Gharbi	I	II	III	IV	V
					
WHO	CE1	CE3a	CE2	CE4	CE5
					
CL			CE3b		

Source: Acta Tropica 114 (2010) 1–16

associée à une hyperleucocytose, une élévation de la CRP et de la bilirubinémie. L'échographie abdominale montre le plus souvent des signes indirects comme la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques et rarement des signes directs d'ouverture dans les voies biliaires en visualisant la fistule kysto-biliaire et le matériel hydatique au niveau de la voie biliaire principale.

7.2. Infection

La traduction clinique de l'infection du KHF est variable pouvant aller de la forme latente de découverte peropératoire à la forme grave se manifestant par un état de choc septique. Les examens biologiques montreront une hyperleucocytose associée à une élévation de la CRP. La réalisation d'une tomodensitométrie abdominale en urgence est impérative dans ces cas afin d'éliminer le diagnostic d'abcès du foie.

7.3. Compressions vasculaires

Les kystes du segment I du foie peuvent se compliquer d'une compression de la veine cave inférieure qui s'associe souvent à une hypertension portale. Le syndrome de Budd Chiari est l'apanage des KHF du dôme hépatique. Le diagnostic sera fait par l'écho-doppler et la tomodensitométrie abdominale.

7.4. Rupture

Les kystes périphériques peuvent se rompre ou se fissurer dans la cavité péritonéale pouvant se manifester par un tableau aigu de choc anaphylactique ou évoluer de façon fruste vers l'hydatidose péritonéale. Les kystes du dôme hépatique peuvent se rompre dans le thorax donnant une vomique hydatique si cette perforation se fait au niveau

des bronches ou un tableau de pleurésie liquidienne si la rupture se fait au niveau de la cavité pleurale.

8. Diagnostic différentiel

8.1. KHF non compliqué

Les kystes de type I posent le problème de diagnostic différentiel avec les kystes biliaires. La différence c'est que les kystes biliaires n'ont pas de paroi propre et la sérologie hydatique dans ces cas est négative. Le problème est encore plus compliqué en cas de kyste hydatique de type IV où le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) peut être évoqué, d'où l'intérêt du dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) qui est élevé en cas de CHC. Les métastases hépatiques peuvent avoir les mêmes caractéristiques morphologiques sur l'échographie, d'où l'intérêt de réaliser un angio-scanner abdominal qui permet de redresser le diagnostic dans la plupart des cas [9].

8.2. KHF non compliqué

8.2.1. Infection

L'aspect hétérogène à l'échographie peut être trompeur avec un abcès du foie, d'autant plus que le contexte septique peut accompagner un kyste hydatique surinfecté.

8.2.2. Ouverture dans les voies biliaires

Une angiocholite d'origine lithiasique peut donner le même tableau clinique qu'une angiocholite hydatique. Les examens morphologiques permettent de redresser le diagnostic en visualisant le KHF qui peut être affaissé et le matériel hydatique au niveau des voies biliaires.

9. Traitement

9.1. Objectifs

Les objectifs du traitement du KHF sont la destruction du parasite, le traitement de la cavité kystique, le traitement des éventuelles complications et la prévention des récives hydatiques.

9.2. Traitement médical

L'antihelminthique de choix actuellement est l'albendazol [10]. Il est administré par voie orale à la dose de 10 à 15 mg/kg/j répartie en deux prises de façon continue pendant trois à six mois [5]. L'albendazol a une action directe sur le scolex et sur les membranes en diminuant leur perméabilité. Son efficacité dépend de la taille du kyste ainsi que du périkyste.

9.3. Traitement percutané (PAIR)

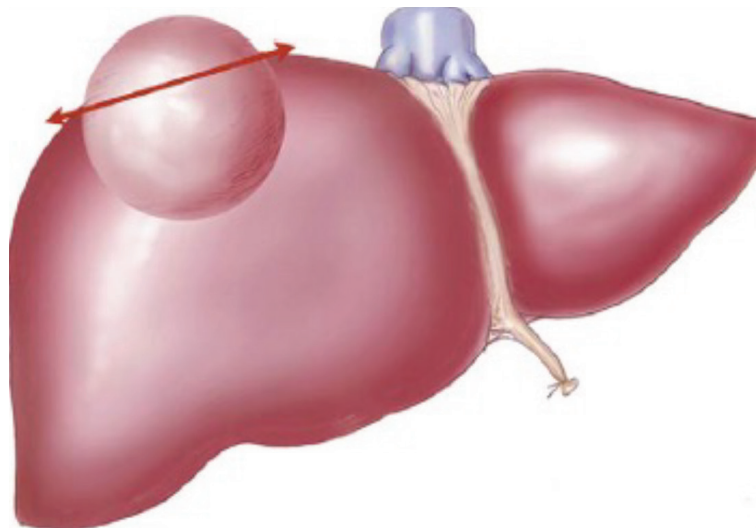
Le traitement percutané (PAIR) comprend la ponction percutanée des kystes moyennant un contrôle échographique ou scannographique, l'aspiration du liquide kystique, l'injection d'un agent scolicide pour une durée de 10 à 15 min et la ré-aspiration du liquide [11]. C'est une technique peu invasive, moins risquée et souvent moins coûteuse que la chirurgie [12]. Elle est indiquée pour les patients inopérables et ceux qui refusent la chirurgie ou encore en cas de récive hydatique après traitement chirurgical. Le traitement percutané est contre-indiqué en cas de kyste type CE2, CE3b, CE4 et CE5. L'aspiration d'un liquide bilieux lors de la procédure doit impérativement indiquer l'arrêt du traitement et le recours au traitement chirurgical [2,5]. Les meilleurs résultats de la PAIR sont observés en cas d'association au traitement médical [5]. Les agents scolicides les plus utilisés sont les solutions de chlorure de sodium à 25 % et l'alcool à 95 % [5].

9.4. Traitement chirurgical

9.4.1. Quelle voie d'abord ?

La voie d'abord classique est une laparotomie sous-costale droite qui peut être élargie à gauche pour les kystes du foie gauche. La voie laparoscopique pour la prise en charge des KHF a été rapportée pour la première fois en 1992 [13]. Malgré les avantages de la voie laparoscopique qui sont une durée d'hospitalisation plus courte, une incidence plus faible des complications pariétales et moins de douleurs postopératoires, les problèmes de cette voie d'abord restent la difficulté d'accès et d'exposition des kystes postérieurs et surtout les fuites lors de l'aspiration du contenu du kyste hydatique [1]. Une étude rétrospective parue en 2014 a conclu que la voie laparoscopique était le seul facteur prédictif de récive hydatique [14].

Figure 7 - Principes de la résection du dôme saillant du kyste hydatique du foie.



Source: Dziri C, Nouira R, *Journal de chirurgie viscérale* -121- 2011

9.4.2. Quel agent scolicide ?

L'utilisation du formol et de l'eau oxygénée, comme agent scolicide, a été abandonnée suite à la survenue d'accidents et de complications graves à type de choc anaphylactique, de cholangite sclérosante et d'embolie gazeuse [15]. Actuellement les experts de l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent la protection du champ opératoire par des compresses abdominales imbibées de sérum salé hypertonique à 25 %, l'injection en intra kystique de sérum salé à 25 %, avant son ouverture, avec un temps de contact de 15 minutes au minimum. Cette procédure doit être évitée en cas de suspicion de fistule kysto-biliaire [5].

9.4.3. Chirurgie radicale ou conservatrice ?

Les techniques radicales comprennent les hépatectomies réglées et la périkystectomie totale tandis que la chirurgie conservatrice se résume en une périkystectomie partielle (résection du dôme saillant du kyste) (figure 7) [16]. Les données actuelles de la littérature s'accordent à dire qu'il faut privilégier la chirurgie radicale chaque fois que c'est possible puisqu'elle permet de diminuer en postopératoire le risque d'infections abdominales profondes, de fistules biliaires, de morbidité globale et de récive sans augmenter le taux de mortalité postopératoire [17,18]. Mais le traitement radical n'est pas réalisable chez tous les patients et nécessite une expertise en chirurgie hépatique. C'est pour cela, et afin de prévenir les complications en cas de traitement conservateur, plusieurs procédés complémentaires ont été proposés telle que l'omentoplastie qui, associée ou non à un drainage externe, a fait ses preuves quant à la réduction des infections intra abdominales et des fistules biliaires en postopératoire [19,20].

9.5. Indications

Les indications actuelles pour le traitement des KHF découlent des recommandations du groupe de travail

informel sur l'échinococcose de l'OMS qui se basent sur le stade évolutif du kyste. Les indications sont résumées dans le **tableau II** [5].

10. Prévention

La lutte contre l'hydatidose ne peut se concevoir sans la mise en place de mesures de contrôle et de prophylaxie adaptées au contexte local ou régional concerné. Elle doit associer des programmes d'éducation sanitaire des populations exposées particulièrement quant au respect des règles d'hygiène alimentaire et à la gestion des viscères parasités, une législation rigoureuse contre l'abattage non contrôlé, la limitation des populations de chiens errants et le dépistage et traitement des chiens parasités. La vaccination du cheptel reste du domaine de la recherche malgré des avancées concrètes [21,22].

11. Conclusion

Le kyste hydatique du foie est une affection parasitaire qui peut rester longtemps latente ou se manifester par de nombreuses complications dont certaines mettent en jeu le pronostic vital. Le traitement du KHF est principalement chirurgical. Il reste cependant difficile à codifier en raison de la diversité des formes anatomo-pathologiques de la maladie. Par ailleurs, et malgré les améliorations

Tableau II - Récapitulatif des indications thérapeutiques en fonction du type du kyste.

Classification de l'OMS	Chirurgie	PAIR	Traitement médical	Surveillance
CE1		✓	✓	
CE2	✓	✓	✓	
CE3a		✓	✓	
CE3b	✓	✓	✓	
CE4				✓
CE5				✓

© Nouria Ramzi.

des techniques chirurgicales, une morbidité élevée reste associée à la maladie. Les efforts en matière de contrôle, d'éducation sanitaire et de prévention doivent s'accroître afin de réduire la transmission parasitaire et espérer à terme l'élimination de cette zoonose.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Dziri C, Haouet K, Fingerhut A. Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? *World J Surg* 2004; 28: 731-736.
- [2] C. Bastid. Kyste hydatique du foie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris), Hépatologie, 7-023-A-10, 2014, 13p.
- [3] Zauouche A. La chirurgie des kystes hydatiques du foie. Étude multicentrique tunisienne à propos de 2013 cas. *Tunis: STC*; 1994.
- [4] Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW et al. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 1981;139:59-463.
- [5] Brunetta E, Kern P, Vuitton DA et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010;114:1-16.
- [6] WHO-Infomal Working Group on Echinococcosis. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003;85:253-61.
- [7] Sakhri J, Ben Ali A. Le kyste hydatique du foie. *J Chir* 2004;141 : 381-9.
- [8] Benabid M, Galai Y, Nouria R et al. Contribution of specific anti-hydatid IgG subclasses in the diagnosis of echinococcosis primary infection and relapses. *Clin Lab* 2013;59:293-8.
- [9] Madhusudhan KS, Srivastava DN, Dash NR et al. Alveolar echinococcosis of liver: a diagnostic problem in a non-endemic area. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44:221-6.
- [10] Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole-carbamates. *Clin. Infect. Dis* 1999; 29, 304-9.
- [11] WHO Informal Working Group on Echinococcosis. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An Option for the Treatment of Cystic Echinococcosis. Geneva: WHO;2003.
- [12] Smego RA, Bhatti S, Khaliq AA et al 2003. Percutaneous aspiration injection reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis* 2003;37:1073-83.
- [13] Katkhouda N, Fabiani P, Benizri E et al. Laser resection of a liver hydatid cyst under videolaparoscopy. *Br J Surg* 1992; 79: 560-561.
- [14] Hichem Jerraya H, Khalfallah M, Ben Osman S et al. Predictive factors of recurrence after surgical treatment for liver hydatid cyst. *Surg Endosc* 2014;29:86-93.
- [15] Khoury G, Jabbour-Khoury S, Soueidi A et al. Anaphylactic shock complicating laparoscopic treatment of hydatid cysts of the liver. *Surg Endosc* 1998;12:452-4.
- [16] Dziri C, Nouria R. Surgical treatment of liver hydatid disease by laparotomy. *J Visc Surg.* 2011;148:116-24.
- [17] El Malki HO, Souadka A, Benkabbou A et al. Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts. *Br J Surg.* 2014;101:669-75.
- [18] Yüksel O, Akyürek N, Sahin T et al. Efficacy of radical surgery in preventing early local recurrence and cavity-related complications in hydatid liver disease. *J Gastrointest Surg* 2008;12:483-9.
- [19] Dziri C, Paquet JC, Hay JM et al. Omentoplasty in the prevention of deep abdominal complications after surgery for hydatid disease of the liver: a multicenter, prospective, randomized trial. *French Associations for Surgical Research. J Am Coll Surg* 1999;188:281-9.
- [20] Wani AA, Rashid A, Laharwal AR et al. External tube drainage or omentoplasty in the management of residual hepatic hydatid cyst cavity: a prospective randomized controlled study. *Ger Med Sci* 2013; 11:1-7.
- [21] Wang H, Li Z, Gao F et al. Immunoprotection of recombinant Eg. P29 against *Echinococcus granulosus* in sheep. *Vet Res Commun* 2016;40:73-9.
- [22] McManus DP, Thompson RC. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis. *Parasitology* 2003;127:37-51.

Évaluation non invasive de la fibrose hépatique

Ludmia Taïbi^{a,*}, Jérôme Guécho^b

RÉSUMÉ

L'évaluation de la sévérité de la fibrose hépatique est un paramètre essentiel dans le suivi des maladies chroniques du foie. Elle permet selon l'étiologie en cause, d'évaluer le pronostic et représente un critère décisionnel pour la mise en place d'un traitement voire d'une stratégie de dépistage des complications de la cirrhose lorsqu'elle est mise en évidence. Dans les hépatites virales, le résultat de l'évaluation de la fibrose conditionne l'instauration d'un traitement antiviral, critère actuellement remis en cause par les experts. La biopsie hépatique est le test de référence pour l'appréciation de l'étendue de la fibrose et de l'inflammation, mais possède certaines limites. De nombreuses méthodes non invasives ont été développées, incluant des paramètres biologiques et des techniques basées sur la mesure de l'élasticité hépatique. Ces méthodes sont très performantes pour le diagnostic de fibrose avancée/cirrhose et possèdent une exactitude légèrement inférieure pour l'identification des stades précoces. Les combinaisons de tests améliorent sensiblement les performances diagnostiques, et réduisent le recours à la biopsie hépatique. L'utilisation de ces méthodes n'est validée que dans une seule indication en France (hépatite chronique C non traitée), mais les sociétés savantes, nationales et internationales, les intègrent régulièrement dans leurs recommandations de bonne pratique, au-delà des indications validées par les instances sanitaires. Avec l'évolution des pratiques cliniques, ces méthodes doivent répondre à de nouvelles attentes, notamment en termes d'aide au pronostic clinique et de prédiction de la réponse aux traitements.

Cirrhose - élasticité hépatique - fibrose - scores biologiques.

1. Introduction

La fibrose hépatique est un processus central des maladies chroniques du foie, dont le stade ultime est la cirrhose et qui implique des altérations structurelles et fonctionnelles de cet organe. La fibrose résulte d'un processus dynamique potentiellement régressif, même aux stades les plus avancés, *a fortiori* lorsque l'hépatopathie sous-jacente est traitée avec efficacité. L'évaluation de la sévérité de la fibrose hépatique est essentielle car elle permet de sélectionner les patients devant prioritairement bénéficier d'un traitement, ainsi que de stratifier le risque de survenue de

a Laboratoire de biochimie et hormonologie.

Hôpital Robert Debré

48 boulevard Sérurier - 75019 Paris

b Pôle de biologie médicale et pathologie

Hôpital Saint-Antoine

184 Rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

* Correspondance

* ludmia.taibi@aphp.fr

SUMMARY

Non invasive assessment of liver fibrosis

The assessment of liver fibrosis is an important step in the follow up of chronic liver diseases. The severity of fibrosis is a strong argument for initiating a strategy for the screening of complications of cirrhosis and has a useful prognostic value. It can also help to identify which patients should sooner receive antiviral therapy, although this indication tends to be contested in chronic viral hepatitis. Liver biopsy has been the gold standard for estimating the extent of fibrosis and inflammation, although it has some limitations. Non invasive methods were developed, including blood tests and liver stiffness measurement. These methods have been shown to perform well in ruling in cirrhosis, with a less ability to discriminate between intermediate stages. Several tests combinations improve the performances of individual tests, hence avoiding liver biopsy in many cases. In France, health authorities validated noninvasive methods in chronic hepatitis C solely, but these tests are regularly integrated by international associations in their clinical guidelines, extending their use in many other etiologies. Nowadays, since clinical recommendations are moving in this field, non invasive methods have to respond to other attempts, particularly by predicting clinical outcomes of fibrosis and treatment response in viral hepatitis.

Cirrhosis - liver stiffness - fibrosis - blood tests.

complications, en particulier du carcinome hépatocellulaire (CHC) pour la mise en place d'une stratégie de dépistage adaptée à long terme. Dans certains cas, la sévérité de la fibrose fournit également une information pronostique et modifie donc la prise en charge du patient [1].

L'examen histologique est l'examen de référence pour l'évaluation des lésions provoquées par une maladie chronique du foie, qu'elles soient de nature fibrosante ou autre. Le score semi-quantitatif METAVIR est classiquement le système le plus utilisé ; la fibrose y est classée en 4 stades d'évolution, de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose), les stades F ≥ 2 correspondant à une fibrose significative [2]. Une sous-classification de la cirrhose en stades 4A, 4B et 4C, qui prend en compte l'épaisseur des septa et la taille des nodules, peut fournir une information sur l'évolution clinique mais aussi sur la réversibilité de la cirrhose et offre donc une valeur pronostique intéressante [3]. Cet examen, longtemps considéré comme le « gold standard » est cependant critiqué, principalement en raison de sa non-représentativité de l'ensemble du tissu hépatique et ce malgré l'optimisation des conditions de prélèvement (nombre et taille des fragments, calibre de l'aiguille).

article reçu le 11 janvier 2017, accepté le 11 janvier 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Tableau I - Avantages et limites de la biopsie hépatique et des méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie.

	Avantages	Limites
Biopsie hépatique	• Information détaillée sur l'état histopathologique du foie • Sub-classification de la cirrhose (valeur pronostique)	• Évaluation semi-quantitative de la fibrose et non sur une échelle continue • Procédure invasive avec complications possibles • Variabilité intra et inter-observateur • Coût important
Biomarqueurs	• Bonne reproductibilité inter-laboratoire • Bonne praticabilité (environ 95 % des patients) • Performances validées pour le diagnostic de la fibrose significative et de la cirrhose • Réalisation possible en ambulatoire • Coût réduit (sauf tests brevetés)	• Manque de spécificité (influence de l'hémolyse, de l'inflammation...) • Utilisation validée en France pour une seule étiologie à ce jour (hépatite chronique C) • « Zone grise » avec obligation de combiner plusieurs tests ou de recourir à la biopsie • Surcoût associé aux tests brevetés
Mesure de l'élasticité hépatique	• Bonne reproductibilité • Performances élevées notamment pour le diagnostic de la cirrhose • Utilisation validée dans l'hépatite chronique C et B (Fibroscan®) • Valeur pronostique dans la cirrhose	• Praticabilité réduite (obésité, ascite pour le Fibroscan®) • Dispositif dédié requis et onéreux (MRE, 2D-SWE) • Critères de validité mal définis (MRE, 2D-SWE) • Faible capacité à distinguer les stades intermédiaires de fibrose

Source : Adapté de EASL [7]

De plus, la variabilité inter-observateur peut conduire à une évaluation inexacte du stade de fibrose pouvant atteindre 25 % des cas [2, 4]. Conjointement aux contraintes techniques, le risque de complications liées à cet acte invasif (douleurs, hémorragies) ainsi que son impact financier limitent son utilisation et ont conduit au développement des méthodes non invasives (**tableau I**). Selon les experts, la biopsie hépatique devrait être réservée aux hépatopathies complexes et d'étiologie indéterminée [5, 6].

Les méthodes non invasives sont de nos jours largement utilisées dans l'évaluation de la fibrose hépatique. Les tests non invasifs ont été développés principalement dans le contexte de maladies chroniques du foie d'origine virale, mais ont été rapidement appliqués dans la maladie hépatique d'origine alcoolique et les stéato-hépatites métaboliques. Il existe globalement trois catégories de tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose hépatique :

1. les techniques basées sur l'imagerie mesurant l'élasticité du tissu hépatique,
2. les marqueurs biologiques directs ou indirects, isolés ou en panel,
3. les algorithmes complexes combinant plusieurs tests biologiques et données cliniques (âge, sexe). La combinaison de deux ou plusieurs tests accroît les performances des tests isolés, et constitue une autre stratégie d'évaluation non invasive de la fibrose largement répandue en pratique courante.

2. Points clés dans l'évaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation de la fibrose a pour intérêt de refléter le plus précisément possible l'état du foie, afin d'identifier les patients sans fibrose (nécessitant une surveillance simple), les patients avec une fibrose significative (présentant une indication au traitement), ou ceux ayant une cirrhose (nécessitant un

dépistage du CHC et une prise en charge des complications). Dans les infections par les virus des hépatites B et C ainsi que dans la co-infection VIH-VHC/VHB, les stades pertinents à détecter sont : la fibrose significative (METAVIR F $\geq$ 2) qui constitue une indication au traitement antiviral ainsi que la cirrhose (METAVIR F4) qui doit conduire à la mise en place d'une stratégie de dépistage adaptée de ses complications (CHC et hypertension portale). Toutefois, avec l'apparition des nouveaux agents antiviraux contre l'hépatite C capables d'assurer une réponse sérologique soutenue dans plus de 90 % des cas avec peu d'effets indésirables, les experts tendent à ne plus considérer la fibrose significative comme un critère décisionnel pour l'instauration du traitement [6, 7]. Dans les hépatopathies chroniques d'autres étiologies (stéato-hépatite métabolique, hépatopathie d'origine alcoolique, maladies hépatiques cholestatiques), le stade cirrhose est le plus important à dépister pour les raisons citées ci-dessus.

3. Mesure de l'élasticité hépatique

3.1. Élastographie impulsionnelle

L'élastographie impulsionnelle (EI) (Fibroscan®, Echo-sens, Paris) est la méthode d'imagerie la plus répandue actuellement pour la mesure de la fibrose hépatique. Elle utilise une sonde émettrice d'une vibration de basse fréquence (50 Hz) ; la vitesse de propagation de l'onde est directement proportionnelle à l'élasticité du parenchyme hépatique et est exprimée en kilopascals (kPa). Cette méthode est très probablement plus représentative du parenchyme hépatique que la biopsie, car elle en évalue une part beaucoup plus importante (plusieurs mesures). La validité du test repose principalement sur la précision des mesures (interquartile < 30 % de la valeur de la médiane), mais aussi sur le pourcentage de mesures valides (au minimum 60 %) [4, 8].

L'EI est une procédure sans danger, rapide et réalisable en ambulatoire. Toutefois, l'obésité, l'ascite, l'inflammation aiguë ou l'hypertension portale réduisent sensiblement ses performances diagnostiques en diminuant le nombre de mesures valides et en augmentant la variabilité des mesures. Les pourcentages de mesures invalides ou imprécises atteignant respectivement 3,1 % et 15,8 % dans certaines séries, la praticabilité de l'EI par rapport aux autres tests non invasifs est discutable. De plus, des résultats faussement augmentés ont été rapportés en période postprandiale, après une consommation excessive d'alcool ou en situation de stéatose hépatique [9, 10]. La valeur d'élasticité augmente aussi parallèlement à l'indice de masse corporelle et en présence d'un syndrome métabolique. L'hépatite aiguë cytolytique modifie également les valeurs d'élasticité dès lors que les taux de transaminases sériques dépassent 5 fois la limite supérieure des valeurs usuelles (LSVU). L'interprétation correcte de l'EI doit impérativement prendre en compte tous les paramètres suscités [7].

L'EI est à ce jour la méthode de référence pour la mesure de l'élasticité hépatique. Plusieurs études et méta-analyses ont confirmé que l'EI possède de meilleures performances pour le diagnostic de cirrhose que pour le diagnostic de fibrose significative. La sensibilité et la spécificité cliniques atteignent 90 % pour le diagnostic de cirrhose, toutes étiologies confondues, avec des aires sous la courbe de ROC (AUROC) comprises entre 0.90 et 0.95. Elle est en revanche moins performante pour le diagnostic des stades F2 et F3 (spécificité et sensibilité diagnostiques de l'ordre de 70 à 80 % et AUROC comprises entre 0.65 et 0.97) [4, 11]. Ses performances pour l'évaluation de la fibrose sont équivalentes pour l'hépatite chronique B, C et la co-infection VIH-VHC [7, 12]. L'EI est particulièrement intéressante pour écarter le diagnostic de cirrhose, avec une valeur prédictive négative de l'ordre de 96 %, contre 74 % de valeur prédictive positive [13]. Dans les autres étiologies de maladies chroniques du foie (stéatopathie métabolique principalement), l'intérêt de l'EI est moins évident que dans les hépatopathies virales [4].

3.2. Autres méthodes de mesure de l'élasticité hépatique

Il s'agit entre autres de l'élastographie par résonance magnétique (MRE), technique capable de « balayer » le foie entier et réalisable en cas d'obésité et d'ascite. Le système d'impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI), lui, présente l'avantage de permettre la sélection de la portion à examiner en évitant les zones vascularisées et celles atteintes par la stéatose. D'autres techniques visant toutes à pallier au manque de faisabilité de l'EI ont été développées et sont en attente de critères objectifs de validité et d'interprétation.

4. Marqueurs biologiques de fibrose hépatique

4.1. Marqueurs directs de la fibrose hépatique

Les marqueurs directs de la fibrose hépatique sont des molécules liées au métabolisme de la matrice extracellulaire

(MEC), qui diffusent dans la circulation sanguine et sont quantifiables dans le sérum. Ces molécules sont le reflet de la synthèse ou de la dégradation collagénique. Différents marqueurs ont été étudiés : le collagène de type IV, l'acide hyaluronique (HA), la laminine, le propeptide amino-terminal du procollagène III (PIIINP), les métalloprotéinases (MMP-1, MMP-2) ou encore les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs). Parmi les voies de signalisation en cause, citons celle du TGF β 1, qui induit la différenciation des cellules étoilées quiescentes en myofibroblastes sécrétant de la MEC et qui est également impliquée dans divers autres processus inflammatoires. Les marqueurs sériques directs sont donc peu ou non spécifiques de la fibrose hépatique mais augmenteraient également en cas de fibrose d'autres organes ou d'inflammation [14].

Le plus ancien des biomarqueurs sériques est probablement l'HA, un polymère de glycosaminoglycanes produit par les cellules étoilées du foie et important constituant de la MEC. Les taux sériques d'HA sont corrélés à la sévérité de la fibrose dans l'hépatite virale chronique et l'hépatopathie chronique liée à l'alcool, avec une capacité importante à discriminer les stades F0/F1 des stades F2/F3/F4 [15, 16]. Dans les autres étiologies de maladies chroniques du foie, l'HA est un bon indicateur de présence d'une fibrose mais n'est pas corrélé à sa sévérité [17]. Son dosage, réalisé par méthode immunoenzymatique ou immunonéphélométrique, est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. Le choix de la méthode de dosage de l'HA a un impact considérable sur les performances des scores incluant ce paramètre [18, 19].

Le PIIINP est un marqueur associé aux dépôts de collagène et bien que son taux soit augmenté dans les maladies hépatiques aiguës et chroniques, il est assez peu corrélé à la sévérité de la fibrose. Plus récemment, une étude a montré que l'YKL-40, un facteur de croissance des fibroblastes, était corrélé au stade de fibrose chez des patients atteints d'hépatites virales avec une bonne identification des stades F $\geq$ 2 ainsi que de la cirrhose. Ses performances diagnostiques se sont révélées moins intéressantes dans d'autres étiologies de maladies chroniques du foie [18, 20].

4.2. Marqueurs indirects de fibrose hépatique

Les marqueurs indirects de fibrose hépatique sont des paramètres biologiques qui sont le reflet de l'altération des fonctions hépatiques et non des représentants de la MEC. Ces paramètres sont liés à l'hypertension portale (taux de plaquettes), aux défauts de synthèse hépatique (albumine plasmatique) ou à la diminution de la clearance hépatique (aspartate-aminotransférase ou ASAT, alanine-aminotransférase ou ALAT, gamma-glutamyl-transférase ou γ -GT).

4.3. Scores biologiques d'évaluation de la fibrose hépatique

Les scores combinant plusieurs variables possèdent des performances meilleures que les paramètres isolés pour l'estimation de la fibrose, et notamment pour les stades intermédiaires. Comparés aux méthodes d'imagerie pour la mesure de l'élasticité du tissu hépatique, ils présentent l'avantage d'être moins onéreux car ne requièrent pas de dispositif spécifique, ainsi qu'une plus grande faisabilité.

Tableau II - Principaux scores biologiques pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie : composition et valorisation financière des actes remboursés en France.

Score	Variables	Cotation*
Fibrotest®	α 2-MG, γ -GT, ApoA1, Hpt, BT, âge et sexe (formule brevetée, Biopredictive, Paris, France)	B140
Indice de Forns	$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{PLQ}) + 0,781 \times \ln(\gamma\text{-GT}) + 3,467 \times \ln(\text{âge}) - 0,014 (\text{cholestérol})$	
ELF®	HA, MMP-3 et TIMP-1 (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne)	
Hepascore®	BT, γ -GT, HA, α 2-MG, âge et sexe (formule brevetée, Pathwest, University of Western Australia, Australie)	B140
Fibromètre®**	α 2-MG, PLQ, TP, ASAT, ALAT, HA, urée, BT, γ -GT, âge et sexe (formule brevetée, Echosens, Paris, France)	B140
Score APRI	ASAT, PLQ	
Score de Zeng	α 2-MG, γ -GT, HA, âge	
FIB-4	ASAT, ALAT, PLQ, âge	
NAFLDFibrosis score (NFS)	IMC, ratio ASAT/ALAT, hyperglycémie (oui ou non), PLQ, albumine et âge	

α 2-mg : α 2-macroglobuline ; apoA1 : apolipoprotéine a1 ; asat : aspartate amino-transférase ; alat : alanine amino-transférase ; bt : bilirubine totale ; γ -gt : γ -glutamyl-transférase ; ha : acide hyaluronique ; hpt : haptoglobine ; imc : indice de masse corporelle ; mmp-3 : métalloprotéase 3 ; plq : taux de plaquettes ; timp-1 : inhibiteur tissulaire des métalloprotéases type 1 ; tp : taux de prothrombine.

*Scores biologiques inscrits à la nabm (avril 2016) dans l'indication «évaluation d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidités, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose)». La cotation comprend la détermination des marqueurs biologiques, le calcul du score et son interprétation.

** Fibromètre V ou fibromètre virus

Source : Adapté de EASL [7]

La majorité de ces scores est composée de paramètres biochimiques ou hématologiques courants, et possède une bonne reproductibilité inter-laboratoire (**tableau II**). Certains de ces scores sont des formules calculées, basées sur des paramètres biologiques communément mesurés (APRI et Index de Forns pour l'hépatite chronique C, score de Zeng pour l'hépatite chronique B, FIB-4 pour la co-infection VIH-VHC, NAFLD Fibrosis Score ou NFS pour les stéatopathies métaboliques). D'autres scores sont des formules brevetées, incluant un algorithme protégé ; c'est le cas du Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France), du Fibromètre® (Echosens, Paris, France), de l'Hepascore® (Pathwest, Australie) ainsi que du score Enhanced Liver Fibrosis ou ELF™ Test (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne). Même si les tests non brevetés sont moins précis pour prédire la fibrose significative, ils n'engendrent pas de surcoût, sont faciles à mettre en place et sont largement disponibles. Les recommandations pour la prise en charge de l'hépatite chronique C développées par l'Organisation Mondiale de la Santé et adressées aux professionnels de santé des pays à moyennes ou basses ressources suggèrent l'utilisation de ces tests afin de cibler les populations devant bénéficier en priorité d'un traitement antiviral [21, 22].

Comme pour l'élastographie impulsométrique, le résultat de ces scores biologiques peut être modifié par différents facteurs. C'est le cas de l'hémolyse qui induit une diminution de l'haptoglobine et influence les résultats du Fibrotest®, ou de l'hypertransaminémie liée à une hépatite aiguë qui influence les résultats du score APRI, de l'index de Forns ou du Fibromètre®. Certains facteurs confondants doivent également être pris en considération, c'est le cas de la thrombopénie ou de l'hyperbilirubinémie

liées à la physiopathologie ou au traitement du VIH et qui peuvent influencer les valeurs des tests chez les patients bi-contaminés VIH-VHC [7, 24].

Les nombreuses études sur les performances diagnostiques des biomarqueurs de fibrose ont conduit à la validation de leur utilisation dans le contexte des hépatites chroniques (liée au VHC principalement, et à moindre degré au VHB et à la co-infection VIH-VHC) (**tableau III**). Globalement, ces tests prédisent mieux la cirrhose que la fibrose significative ou avancée, mais permettent d'éliminer cette dernière de manière fiable. Dans l'hépatite chronique C, la comparaison des performances de l'ensemble des scores biologiques pour la prédiction de la cirrhose ne démontre aucune différence significative. Par contre, les tests les plus précis pour prédire la fibrose significative sont le Fibromètre®, le Fibrotest® et Hepascore® avec des performances équivalentes pour ces 3 tests [25].

Le score ELF®, version simplifiée du score original de Rosenberg, a montré des performances équivalentes au Fibrotest®, Fibromètre® ou Hepascore® pour l'évaluation de la fibrose. Ce score est commercialisé par la société Siemens depuis 2011 et est disponible sur l'analyseur multiparamétrique Advia Centaur (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne). Selon le fournisseur, toute valeur $\geq 9,8$ serait associée à une fibrose avancée. Dans une méta-analyse incluant des patients avec maladies hépatiques chroniques de diverses étiologies (hépatite chronique C, hépatite chronique B, stéato-hépatite métabolique, cirrhose biliaire primitive), les AUROC du score ELF étaient de 0.88, 0.87 et 0.88 respectivement pour la fibrose significative, la fibrose avancée et la cirrhose. Les principaux facteurs confondants identifiés sont l'âge et l'activité inflammatoire. L'étiologie de la maladie hépatique, l'indice de masse corporelle

Tableau III - Aires sous la courbe de Roc des principales méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie.

Méthode	Étiologie (travail princeps)	n	F ≥ 2 (%)	F4	AUROC
Fibrotest®	VHC (Imbert Bismut 2001)	339	80		0.87
Indice de Forns	VHC (Forns, 2002)	476	26		0.81
ELF®	Mixte (Rosenberg, 2004)	1021/496*	40	12	0.78 0.89
Hepascore®	VHC (Adams, 2005)	211	57	16	0.82 0.89
Fibromètre®	Mixte (Cales, 2005)	598/503*	56		0.89
Score APRI	VHC (Wai, 2003)	270	50	17	0.80 0.89
Score de Zeng	VHB (Zeng, 2005)	372	58		0.77
FIB-4	VIH-VHC (Sterling 2006)	832		22 (F3-F4)	0.76
NFS	Stéato-hépatite métabolique (Angulo, 2007)	733		27 (F3-F4)	0.82
EI	VHC (Castera, 2005)	183	74	25	0.83 0.95
	VHB (Marcellin et al, 2009)	173	50	8	0.81 0.93
ARFI	VHC (Fierbinteanu-Braticевич et al, 2009)	100	87	27	0.91 0.99

EI: élastographie impulsionnelle; ARFI: système d'impulsion de force de rayonnement acoustique
 *Patients HCV
 Source: adapté de EASL [7]

n'influencent pas le résultat de ce score; la présence d'une stéatose n'altère pas la précision du test pour le diagnostic de fibrose avancée, contrairement au Fibroscan®. Ceci a conduit à proposer le score ELF comme alternative au Fibroscan® chez les patients présentant une stéatose hépatique en combinaison avec un autre test biologique [22, 26].

5. Combinaison de tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose

La combinaison de deux méthodes non invasives permettrait d'en améliorer la précision, de diminuer le nombre d'individus mal classés et de réduire le recours à une biopsie hépatique pour les patients situés dans la « zone grise » de certains tests. Une approche combinant deux tests biologiques de façon séquentielle a été proposée, c'est le cas de l'algorithme SAFE combinant l'index APRI et le Fibrotest®, et qui permet de recourir à une biopsie hépatique dans 50 % des cas contre 71 % en utilisant l'index APRI seul [27]. Une autre approche combinant plusieurs tests biologiques de façon synchrone (Fibrotest®, index de Forns et APRI) permettrait selon une autre étude d'éviter le recours à la biopsie chez 80 % des patients [28].

D'autres approches ont depuis été développées combinant un test biologique à la mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®. Le Fibroscan® étant plus précis pour le

diagnostic de cirrhose et les biomarqueurs pour le diagnostic des stades précoces, leur association permet de réduire le pourcentage de patients mal-classés. Une étude plus récente visait à définir l'algorithme le plus précis pour le diagnostic de fibrose significative en incluant le Fibromètre®, le Fibrotest®, l'Hepascore®, l'index APRI, le score ELF®, l'index de Forns, l'acide hyaluronique, le collagène IV ainsi que le Fibroscan®; la meilleure stratégie de dépistage de la fibrose significative consistait en la combinaison du Fibrotest® ou du Fibromètre® ou de l'Hepascore® (en première intention) avec le score ELF® (en seconde intention pour les cas indéterminés). Cette stratégie semble aussi performante que l'association Fibroscan® + ELF® pour prédire une fibrose significative, mais présenterait également l'avantage d'être moins onéreuse [29].

6. Indications des méthodes non invasives

6.1. Mesure de la fibrose dans les hépatopathies chroniques

6.1.1. Dans l'hépatite chronique virale C et la co-infection VIH-VHC

Malgré l'existence de nombreux tests non invasifs ayant démontré des performances diagnostiques suffisantes dans l'évaluation de la fibrose en réduisant le recours à la biopsie hépatique, le nombre de tests validés et leurs indications demeurent restreints. Les dernières

recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) datent de 2008, et valident l'utilisation du Fibrotest®, du Fibromètre V®, de l'Hepascore® et du Fibroscan® pour l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidités. Cette évaluation doit être systématique chez tous les patients atteints d'hépatite chronique C pour diagnostiquer une cirrhose même si celle-ci est cliniquement évidente. Actuellement, un résultat de Fibroscan® > 7 kPa, de Fibrotest® > 0.48 ou de Fibromètre® > 0.41, seuils correspondant au diagnostic d'une fibrose significative, représente une indication à la mise en route d'un traitement antiviral. La stratégie diagnostique consiste en la réalisation d'un test non invasif et en cas de résultat non concluant, d'un second test non invasif différent du premier. Une biopsie hépatique est réalisée en cas de discordance entre les deux tests et seulement si le résultat est susceptible de modifier la prise en charge clinique ou thérapeutique [30]. Cette stratégie est actuellement remise en question par les experts, qui considèrent qu'il n'est pas éthique d'effectuer une biopsie hépatique en l'existence de traitements antiviraux efficaces et ayant peu d'effets indésirables. Il est donc recommandé, en cas de résultats discordants, de prendre en compte le résultat du test non invasif interprétable le plus défavorable. L'efficacité et l'innocuité des antiviraux à action directe pourraient élargir l'indication du traitement antiviral à tous les patients atteints d'hépatite chronique C, indépendamment du stade de fibrose [6]. Ceci est particulièrement vrai chez les patients bi-contaminés VIH-VHC, dont les lésions de fibrose hépatique progressent plus vite que chez les patients mono-infectés VHC. L'évaluation de la sévérité de la fibrose demeure systématique chez tous ces patients pour diagnostiquer une fibrose avancée ou cirrhose d'une part, mais aussi pour sa valeur pronostique.

6.1.2. Dans l'hépatite chronique virale B

Dans son rapport de 2014 d'évaluation des méthodes non invasives pour la mesure de la fibrose dans l'hépatite chronique B non traitée, la HAS recommande l'utilisation du Fibroscan® pour le diagnostic d'une cirrhose, si celle-ci n'est pas évidente, en vue de mettre en place une prise en charge adaptée et sous réserve de définition de seuils diagnostiques [31]. Différentes recommandations internationales fondées sur les avis d'expert intègrent l'EI dans l'évaluation initiale de l'hépatite B non traitée. L'EASL recommande l'utilisation de l'EI pour exclure une fibrose significative ou une cirrhose chez les patients ayant une faible répllication virale et un taux d'ALAT normal (patients à faible risque de cirrhose); toute élévation de l'ALAT (plus de 10 fois la LSVU) rendant l'interprétation de l'EI plus délicate voire impossible [6].

6.1.3. Dans les autres hépatopathies chroniques

Chez les patients avec une hépatopathie chronique liée à l'alcool, les données disponibles fiables sont moins nombreuses. Les scores biologiques (à l'exception de l'APRI) sont particulièrement utiles pour l'exclusion d'une cirrhose avec des AUROC autour de 0,90 [32]. Mais les seuils de chaque test restent à définir et aucune méthode n'est donc actuellement validée pour cette étiologie.

Dans les stéato-hépatites métaboliques, le NAFLD Fibrosis Score est un outil utile de première intention afin d'identifier les patients à risque de développer une fibrose significative ou une cirrhose. Par ailleurs, l'élasticité du foie étant augmentée par le syndrome métabolique, tout résultat indicateur de fibrose avancée ou de cirrhose doit être confirmé par une biopsie hépatique. Dans tous les cas, la biopsie hépatique reste la méthode la plus fiable dans cette indication [6, 33].

6.2. Suivi des hépatopathies chroniques traitées ou non

L'intérêt majeur des méthodes non invasives réside dans la possibilité d'en répéter les mesures et d'éventuellement prédire l'évolution de la fibrose. Chez les patients recevant un traitement antiviral, les valeurs des scores biologiques et de l'EI s'améliorent après éradication virale objectivée par une réponse virologique soutenue, mais leur variation ne permet pas de prédire avec certitude la régression de la fibrose ou d'évaluer le risque de survenue de complications [34]. Par ailleurs, les seuils et la fréquence de réalisation de ces tests après éradication virale sont à définir et il n'y a, à ce jour pas d'attitude consensuelle pour leur utilisation dans ce contexte. En revanche, il semble plus évident que l'utilisation des méthodes non invasives présente un intérêt prédictif de survenue des complications liées à la cirrhose (ascite, hypertension portale, CHC) et permettrait d'apprécier le risque de décompensation clinique, de transplantation et de décès. Le Fibroscan®, l'acide hyaluronique, les scores biologiques (Fibrotest®, Fibromètre®, ELF®, APRI et FIB-4) mais aussi des tests biochimiques standards (albumine sérique et taux de plaquettes) ont montré une bonne valeur pronostique dans différentes hépatopathies chroniques, au moins équivalente à celle apportée par la biopsie hépatique. Comme pour la mesure de la fibrose hépatique, les combinaisons de tests sont plus précises pour l'évaluation initiale du pronostic. La fréquence à laquelle le test doit être réalisé dépend du stade de fibrose (tous les 2-3 ans pour les stades F0/F1, une à deux fois par an pour les stades F3/F4 pour l'hépatite chronique C), mais reste cependant à définir pour chaque étiologie [35, 36].

7. Conclusion et perspectives

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose sont actuellement largement disponibles et implantées dans la pratique clinique courante. La précision de ces méthodes pour approcher la mesure de la fibrose hépatique a permis de réduire le recours à la biopsie hépatique. L'utilisation de ces tests doit être étendue à des étiologies autres que les maladies virales chroniques. Par ailleurs, ces tests sont à présent attendus dans de nouvelles indications, notamment pour le suivi de la progression/régression de la fibrose sous traitement, mais aussi pour estimer le risque de survenue de complications relatives à la cirrhose.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Rockey DC. Non invasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:8-14.
- [2] The french cooperative study group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy, interpretation in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- [3] Kim MY, Cho MY, Baik SK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J hepatol* 2011;55:1004-09.
- [4] Lucero C, Brown RS. Noninvasive measures of liver fibrosis and severity of liver disease. *Gastroenterol hepatol* 2016;12:330-340.
- [5] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N engl j med* 2001;344:495-500.
- [6] Association française pour l'étude du foie. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. www.Afef.Asso.Fr. Février 2016.
- [7] European Association for the study of the liver. Clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J hepatol* 2015; 63:237-264
- [8] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J hepatol*. 2008;48:835-847.
- [9] Almpanis Z, Demonakou M, Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis: "something old, something new...". *Ann gastroenterol* 2016;29: 445-453.
- [10] Chin JL, Farrelly A, Chan G, et al. Liver stiffness changes during meal times. *Hepatology* 2014;60:432.
- [11] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
- [12] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis b and chronic hepatitis c. *Liver int* 2012;32:612-21.
- [13] Ganne-carrie N, Zioli M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-17.
- [14] Liu T, Wang X, Karsdal MA, et al. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark insights* 2012;7:105-117.
- [15] Guechot J, Laudat A, Loria A, et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type iii procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by roc curve analysis. *Clin chem* 1996;42:558-563.
- [16] Guéchet J, Poupon RE, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. *J hepatol* 1995, 22:103-6.
- [17] Orasan OH, Ciulei G, Cozma A, et al. Hyaluronic acid as a biomarker of fibrosis in chronic liver diseases of different etiologies. *Clujul med* 2016; 89:24-31.
- [18] Tanwar S, Tremblay PM, Hogan BJ, et al. Biomarkers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C: a comparison of 10 biomarkers using 2 different assays for hyaluronic acid. *J clin gastroenterol* 2017;51:268-277.
- [19] Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. *Clin biochem* 2016;3:302-315.
- [20] Curry MP, Afdhal NH, Runyon BA, et al. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: overview of serologic and radiographic tests. *Uptodate* 2014. Available at: <http://www.Uptodate.Com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-and-radiographic-tests>. Accessed may 8, 2016.
- [21] Bottero J, Lacombe K, Guéchet J, et al. Performance of eleven biomarkers for liver fibrosis assessment in hiv-hepatitis b virus co-infected patients. *J. Hepatol*. 2009;50:1074-83.
- [22] Stasi C, Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *World j gastroenterol* 2016;22:1711-20.
- [23] World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.Pdf?Ua=1&ua=1.
- [24] Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin chem* 2004;50:1344-55.
- [25] Zarski J-P, Sturm N, Guéchet J, et al and the ANRS HCEP 23 Fibrostar group. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C - the ANRS HC EP-23 study. *J hepatol* 2012;56:55-62.
- [26] Guéchet J. Noninvasive evaluation of liver fibrosis: more well-validated tests available for patient management. *Liver int* 2015;35: 1643-45.
- [27] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. Safe biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-27.
- [28] Bourliere M, Penaranda G, Renou C, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J viral hepat* 2006;13:659-670.
- [29] Zarski JP, Sturm N, Guechet J, et al. Contribution of the elfg test in algorithms of non-invasive markers towards the diagnosis of significant fibrosis in chronic hepatitis C. *Plos one* 2013;8:e59088. Doi: 10.1371/Journal.Pone.0059088
- [30] Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique. 2008. <http://www.has-sante.fr>
- [31] Haute Autorité de Santé. Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique. 2014. <http://www.has-sante.fr>
- [32] Naveau S, Gaudé G, Asnacios A et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97-105.
- [33] American Association for the Study of Liver Diseases. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the american association for the study of liver diseases, american college of gastroenterology, and the american gastroenterological association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23
- [34] Vergniol J, Foucher J, Castéra L et al. Changes of non-invasive markers and fibroscan values during hcv treatment. *J viral hepat* 2009;16:132-40
- [35] Bertrais S, Boursier J, Ducancelle A, et al. Prognostic durability of liver fibrosis tests and improvement in predictive performance for mortality by combining tests. *J gastroenterol hepatol* 2016. Doi: 10.1111/Jgh.13668
- [36] Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, et al; HALT-C Trial Group. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:136-146

Biologie et transplantation hépatique

Salma Hamdane^a, Alessandra Mazzola^b, Fouzi Mestari^a, Yvon Calmus^b, Françoise Imbert-Bismut^{a,*}, Filoména Conti^b

RÉSUMÉ

La transplantation hépatique (TH) s'est accrue en France ces dernières années grâce à l'augmentation du nombre d'organes prélevés, l'utilisation de greffons marginaux et l'élargissement des critères cliniques et biologiques des patients figurant sur liste d'attente. L'évaluation d'un patient candidat à la TH fait appel à des scores clinico-biologiques tels que le score MELD (*Model for End Stage Liver Disease*). Ce score peut être modifié, en lien avec la pathologie hépatique concernée (composante expert, natrémie), ou en association à d'autres scores comme le score α -foetoprotéine. La clairance au vert d'indocyanine, par sa mesure simplifiée, gagne un nouvel intérêt pour évaluer la fonctionnalité du foie. Il n'existe pas encore de « Donor Risk Index » évaluant avec fiabilité la qualité du foie du donneur. Dans les suites immédiates de la TH, la biologie joue un rôle essentiel pour surveiller les receveurs à haut risque de mortalité, pour dépister en urgence la non-fonction primaire du greffon, la thrombose de l'artère hépatique et pour contribuer au diagnostic des infections. La biologie joue un rôle moindre dans les lésions d'ischémie-reperfusion et les sténoses biliaires. Après le premier mois post-TH, la surveillance biologique régulière permet le diagnostic de récurrence de la maladie initiale et du rejet chronique. Elle estime la fonctionnalité du foie et pourrait évaluer le développement de fibrose avec l'aide de marqueurs sanguins non invasifs associés ou non à l'élastométrie.

Carcinome hépatocellulaire - cirrhose - fibrose - greffon - hépatique - insuffisance hépatocellulaire - transplantation.

1. Épidémiologie et activité de transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) est aujourd'hui le seul traitement des atteintes hépatiques au stade terminal [1, 2]. En France, l'activité de la TH a significativement augmenté depuis 10 ans, atteignant environ 1 300 TH/an, ceci grâce à un meilleur recensement des patients donneurs en état de mort cérébrale, une augmentation du taux d'organes prélevés, et l'utilisation plus large de greffons autrefois peu

^a Service de Biochimie métabolique

Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France

^b Service d'Hépatogastroentérologie

Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie-Curie, Paris, France

* Correspondance

* francoise.bismut@aphp.fr

SUMMARY

Biology and Liver transplantation

Liver transplantations have increased in France over the past ten years thanks to the extended pool of liver donors, the use of marginal organs and an enlarged set of clinic and biological criteria for patients on the waiting list. The selection of patients eligible for liver transplantation uses clinical and biological scores as MELD score (*Model for End Stage Liver Disease*). This score can be modified in relation to liver pathology (expert component, natremia) or associated with additional scores such as α -fetoprotein score. The green indocyanin clearance, with a simplified measurement, gains a new interest for the estimation of liver functionality. A Donor Risk Index able to assess with a sufficient reliability the liver donor quality has not yet been defined. Biology has an essential place in the immediate post-TH period to detect urgent complications in some recipients with high risk of mortality, primary non function of the graft, artery thrombosis and also infections. Biology plays a minor role in other early complications as ischemia-reperfusion and biliary stenosis. For post-transplantation follow up in the longer term, a regular biology assessment enables the diagnosis of recurrent diseases or chronic rejection. It allows to estimate the graft functionality and could assess a fibrosis development, using blood non-invasive biomarkers associated or not with elastometry.

Hepatocellular carcinoma - cirrhosis - fibrosis - graft - hepatocellular insufficiency - liver transplantation.

ou pas utilisés (donneurs relevant des catégories 2 et 3 de Maastricht, greffons porteurs du VHC, du marqueur AchBc+, greffons partagés, transplantation hépatique en domino) [3, 4]. L'épidémiologie des donneurs a de plus beaucoup changé; ils sont plus vieux, prennent un an de plus tous les cinq ans et ils sont plus gros avec un risque accru de stéatose hépatique [5].

L'épidémiologie des receveurs a également beaucoup changé. Le nombre des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) représente actuellement près de 40 % des indications en attente de TH, à égalité avec la maladie alcoolique du foie, alors que la maladie virale C baisse (et baissera encore bien davantage dans le futur) [4]; la maladie dys-métabolique (NASH) qui représente la 2^e indication de TH aux USA, progresse également en Europe [5].

Nous nous proposons de reprendre ici les différentes étapes de la TH dans leur contexte clinico-biologique, de l'inscription du patient sur liste d'attente et de la sélection

article reçu le 11 janvier 2017, accepté le 11 janvier 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

de l'organe à greffer jusqu'à la surveillance post transplantation ; surveillance précoce, au cours de la première année et à plus long terme. Nous passerons en revue les analyses biologiques, les scores clinico-biologiques et les explorations fonctionnelles utilisés et/ou proposés pour définir la stratégie médicale en temps réel, leur intérêt dans la prédiction de l'évolution du greffon et le pronostic chez le receveur.

2. Outils biologiques et scores clinico-biologiques

2.1. Les analyses biologiques

Le bilan biologique couramment utilisé chez le patient à transplanter ou transplanté comporte notamment les éléments suivants : transaminases (ALAT et ASAT), gamma-glutamyl-transférase (γ -GT), phosphatases alcalines (PAL), bilirubine totale et conjuguée, taux de prothrombine (TP), *International Normalized Ratio* (INR) et facteur V, numération-formule sanguine et plaquettes, créatinine et clairance calculée, urée, glycémie, hémoglobine glyquée ou fructosamine. Le lactate, produit de déchet du métabolisme cellulaire et principalement métabolisé par le foie, peut aussi être dosé comme marqueur de la restauration de la fonction hépatique [6]. Sont aussi réalisés des dosages de médicaments, des recherches bactériologiques (drains, sang, urine, crachats/ aspiration/ lavages bronchiques, selles), des tests virologiques (sérologies et PCR virales : VHC, VHB, VIH, CMV, EBV...) et fongiques (antigénémies).

2.2. Les tests fonctionnels

Les deux principales fonctions du foie sont la synthèse (glucose, lipides, vitamines, protéines) et l'élimination (déchets ou toxiques), le plus souvent après transformation des molécules concernées. La première façon d'évaluer la fonction hépatique est de déterminer la concentration sanguine d'une substance synthétisée par le foie (albumine, facteur V...). Toutefois ces tests ont des valeurs pronostiques inférieures à celle d'une association de paramètres réunis sous la forme d'un score [7].

Les clairances hépatiques évaluent de manière objective la fonction d'épuration du foie en mesurant soit la vitesse de disparition dans le sang d'une substance éliminée par le foie, soit l'apparition d'un métabolite. Le métabolisme hépatique peut être une simple épuration suivie d'une excrétion biliaire (test au vert d'indocyanine) [8], une épuration avec transformation selon une voie métabolique spécifique ou selon la voie métabolique microsomique (cytochrome P450 pour l'aminopyrine) [9] ; dans ce cas, la clairance reflète la fonction d'oxydation des médicaments [10, 11]. En ce qui concerne la clairance du vert d'indocyanine, sa mesure est aujourd'hui facilitée par l'utilisation d'une méthode dérivée de l'oxymétrie de pouls (densitométrie digitale) repositionnant l'intérêt de ce test pour estimer la capacité fonctionnelle du foie, notamment chez le patient à inscrire sur liste d'attente pour TH [12].

2.3. Les scores clinico-biologiques

Différents scores ont été mis au point pour évaluer la fonction hépatique avant l'inscription du patient sur liste d'attente « transplantation hépatique » et aussi pour prédire les complications et la mortalité post TH. Les plus importants sont le score de Child-Pugh et le score MELD. Ce dernier régit depuis plusieurs années la liste de priorité pour les patients en attente de TH (le score le plus élevé entraînant les premières offres). Il existe toutefois des exceptions dans certaines indications (CHC, polykystose hépatique...) mal évaluées par le score MELD, justifiant l'avis d'experts (composante expert) et/ou l'estimation de scores additionnels ou d'un score MELD modifié [4, 13].

D'autres scores sont proposés, mais ils sont aujourd'hui très peu utilisés en routine, leur intérêt n'ayant pas encore été démontré ; il s'agit notamment des scores LiMax (*Liver maximal function capacity*) [14, 15], APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*) [16] et le score MEAF (*Model for Early Allograft Function scoring*). Ce dernier score associe dans un modèle final de calcul l'ALAT, l'INR, la bilirubine et permettrait de prédire la survie du greffon et du receveur [16, 17].

3. Évaluation du patient en attente de transplantation hépatique

Depuis 2001, le score MELD est utilisé aux États-Unis pour l'attribution des greffons hépatiques (www.optn.org)

MELD = $10 \times [0,957 \times \log_e \text{créatinine (mg.dl}^{-1}) + 0,378 \times \log_e \text{bilirubine (mg.dl}^{-1}) + 1,12 \times \log_e \text{INR} + 0,643]$

Ce score initialement mis au point pour évaluer le risque de mortalité à 3 mois après mise en place d'un shunt intrahépatique par voie trans-jugulaire (TIPS) [18], s'est avéré également excellent pour évaluer le risque de mortalité générale des cirrhotiques à 3 mois [19]. L'intérêt de ce score par rapport au score classique de Child-Pugh, est qu'il repose exclusivement sur des paramètres quantitatifs objectifs (INR, bilirubine, créatinine) et qu'il est continu sur une échelle de 1 à 40. Ce score est utilisé dans chaque région administrative américaine pour classer les patients en attente de TH en fonction de la gravité de leur maladie. Son efficacité a été démontrée a posteriori par diminution du délai d'attente sur liste et la réduction (non significative à ce jour) de la mortalité en attente et de la mortalité globale des receveurs. De plus, son évaluation à 1 et 2 ans après sa mise en place, nous a appris qu'il existait un seuil de bénéfice pour le receveur : plus le score est élevé, plus le rapport entre la mortalité postopératoire et la mortalité en liste d'attente diminue, témoignant du bénéfice réel pour le receveur [20]. En revanche en dessous d'un score égal à 15 environ, ce rapport est de l'ordre de 1, indiquant l'absence de bénéfice immédiat.

En France, l'Agence de la Biomédecine (www.agence-biomedecine.fr) a créé un « score foie » [21]. Ce score prend en compte le score MELD pour les patients atteints

de cirrhose, et ajoute aussi des points liés à la distance entre le greffon disponible et le receveur potentiel (composante «gravitaire»). Ceci a pour objet de donner un avantage aux receveurs proches, de façon à réduire les distances de transport (score distance) [4]. Le score MELD présente cependant des limites :

a. Il n'est pas adapté aux pathologies non cirrhotiques, de sorte que chaque pays a développé des exceptions au score MELD pour classer les pathologies autres que les cirrroses isolées. En France, les patients atteints de CHC ont ainsi des points liés à la gravité d'une éventuelle cirrhose, et des points liés au CHC (chiffre croissant avec le temps) [21]. Le système s'est complexifié depuis quelques années dans le but de réduire l'accès à la TH des patients à très haut risque de récurrence tumorale grâce au score α -foetoprotéine (**tableau I**), et de permettre ainsi un accès plus rapide aux patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement d'attente, de type chimio-embolisation ou radiofréquence, notamment [22].

Pour les patients n'entrant pas dans la catégorie cirrhose ou CHC, ou pour ceux atteints de cirrhose mais sous-évalués en termes de gravité par le score MELD, des «composantes expert» (**tableau II**) peuvent être prises en compte. Elles permettent, après avis de 2 ou 3 experts, d'avoir un «score foie» plus élevé [21].

b. Le score MELD est imparfait pour prédire la survie après TH, comme le montre l'aire sous la courbe AUROC de 0,80 environ, suggérant que 20 % environ des facteurs explicatifs de la mortalité post-TH ne sont

Tableau I - Score α -foetoprotéine (α -FP) déterminant deux groupes de patients : score ≤ 2 et score > 2

Paramètre	Classe	Score
Taille (cm)	≤ 3	0
	3 – 6	1
	> 6	4
Nombre de nodules	≤ 3	0
	≥ 4	2
α -FP (ng/ml)	≤ 100	0
	]100 – 1000]	2
	> 1000	3

Source : Duvoux C, et al., Gastroenterology, 2012 [22]

pas pris en compte par le score. Des modifications substantielles du score sont actuellement proposées, telles que l'incorporation des natrémies basses (entre 120 et 135 mmol/L) et des variations rapides du score MELD [23, 24]. Un score préopératoire associant le score de MELD à la clairance du vert d'indocyanine pourrait améliorer le pouvoir prédictif de survie chez les patients qui ont un MELD intermédiaire (10 à 30) et souvent plus difficiles à prioriser sur la liste d'attente de TH [25-26].

Tableau II : composantes « expert » courantes.

Exception MELD non-CHC	Facteurs requis	Délai accordé	Possibilité de délai raccourci
Ascite réfractaire	MELD < 15 Na < 130 , contre-indication au TIPS, et/ou infection d'ascite	6 mois	3 mois en cas d'ascite pleurale abondante (hypoxie, ponctions répétées)
Encéphalopathie chronique	MELD < 15 Encéphalopathie requérant l'USI, ou hospitalisations répétées, et shunt massif à l'imagerie	6 mois	3 mois en cas d'encéphalopathie focale
Hémorragies répétées	MELD < 15	Laissé à l'expert	
Syndrome hépatopulmonaire	PaO ₂ < 60 mmHg	3 mois	
HTAP		Laissé à l'expert	
Prurit réfractaire		Laissé à l'expert	
Angiocholite	Maladie biliaire intraitable, 2 épisodes bactériémiques en moins de 6 mois, ou 1 épisode grave	6 mois, priorité automatique	3 mois en cas de choc, de BMR, ou de reTH.

MELD : Model for End-Stage Liver Disease, CHC : Carcinome hépatocellulaire, TIPS : shunt intra-hépatique par voie transjugulaire, USI : Unité de soins intensifs, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, BMR : Bactérie Multirésistante aux antibiotiques, reTH : Re-transplantation hépatique
Sources : Francoz C, et al . Liver Transpl, 2011 [21]

Tableau III - Paramètres chez le donneur associés à une dysfonction primaire du foie.

Arrêt cardiaque du donneur > 15 min ou hypotension < 60 mm Hg > 1h
Age > 55 ans
Inotropes +
Hospitalisation en Unité de Soins Intensifs ≥ 5 jours
Hypernatrémie > 155 mmol/L
ASAT > 170 U/L ou ALAT > 140 U/L
Stéatose du foie > 50%
ASAT : Aspartate-Aminotransférase, ALAT : Alanine-Aminotransférase. Sources : Braat AE, et al., Am.J.Transplant 2012 [27].

4. Évaluation du foie du donneur; greffons marginaux

Le risque majeur rencontré dès les premiers jours post-TH est le défaut ou le non redémarrage fonctionnel du foie: dysfonction primaire du foie (DFP) ou non-fonction primaire du foie (NFP). Ce risque est augmenté par l'utilisation de greffons marginaux. Les principaux paramètres considérés comme associés au DFP ou à la NFP sont résumés dans le **tableau III** [3, 27]. En fait, les seules

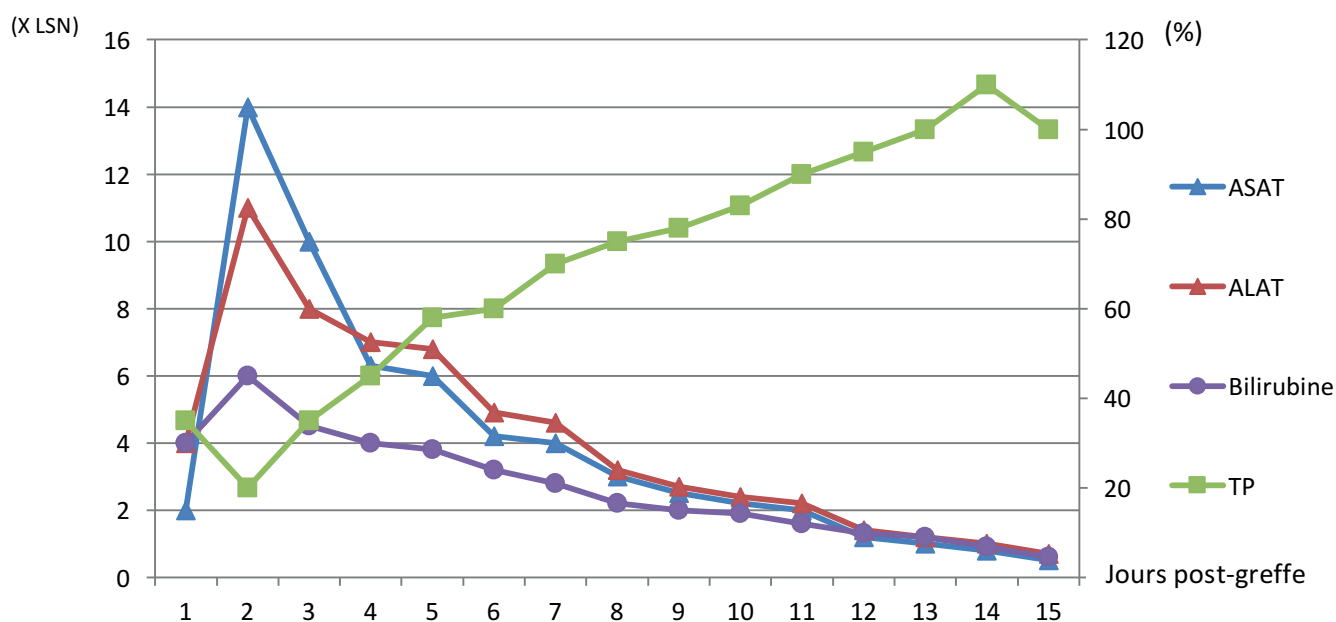
données robustes aujourd'hui disponibles indiquent que l'âge du donneur et le pourcentage de stéatose élevé (> 50%) sont les seuls associés à un risque accru de complication et que la durée d'ischémie froide (> 12 h) [28- 30] joue un rôle délétère synergique avec ces facteurs. Les paramètres cliniques et biologiques obtenus chez le donneur jouent peu ou pas de rôle, et les tentatives d'établissement d'un « *donor risk index* » se sont avérées peu utiles, car non exportables dans d'autres centres que le centre d'origine [31].

5. Suivi biologique après TH

5.1. Paramètres usuels et leur évolution normale après TH

Les suites immédiates de la TH sont marquées par les traces biologiques de l'ischémie-reperfusion avec élévation des transaminases, pic atteignant 4 à 15 fois la limite supérieure de la normale (LSN), indiquées par le laboratoire entre J1 (jour 1) et J2 après intervention. Leur normalisation est observée vers J8 et dépend de la demi-vie des enzymes (ASAT : 17 heures, ALAT : 45 heures). Il est noté également une élévation des marqueurs de cholestase et en particulier de la γ -GT et de façon plus inconstante de la bilirubine totale. Ces paramètres se normalisent aussi vers J8 (demi-vie γ -GT : 5 à 17 jours). La reprise de la fonction de synthèse du greffon est reflétée par une montée progressive du TP et du facteur V atteignant 50 % vers J2-J3 et 80 % vers J7 (**figure 1**).

Figure 1 - Evolution normale des tests hépatiques après transplantation.



ASAT : Aspartate-Aminotransférase, ALAT : Alanine-Aminotransférase, TP : Taux de prothrombine, LSN : Limite supérieure de la normale.
Sources : Calmus Y, et al., Revue Francophone des Laboratoires 2006

5.2. Les différents syndromes biologiques : reflet des complications après TH

Les anomalies des tests usuels permettent de définir plusieurs syndromes orientant le diagnostic des complications en cause.

5.2.1. Cytolyse

La cytolysse, caractérisée par la libération dans la circulation sanguine des ALAT et ASAT, doit toujours être prise en compte après TH. Les diagnostics à évoquer sont différents selon la date de son apparition après TH. Un arbre décisionnel est proposé (**tableau IV**), avec un découpage, un peu artificiel, en hospitalisation initiale (de l'ordre de 4 semaines), et au-delà de 3 mois. Entre les deux périodes, les deux types de diagnostics sont possibles.

5.2.2. Cholestase

La cholestase, correspondant à la diminution de flux biliaire par défaut de synthèse de la bile par le foie ou blocage de son élimination par les voies biliaires, entraîne l'élévation de la γ -GT. Une élévation minime de la γ -GT est fréquente après TH. En cas d'augmentation inhabituelle de sa valeur, les diagnostics à évoquer sont suggérés selon un arbre décisionnel (**tableau V**).

5.2.3. Insuffisance hépatocellulaire

Ce syndrome est marqué par le défaut de synthèse du foie. Il est visible dans les premières heures après TH, TP et facteur V abaissés, le temps d'une reprise fonctionnelle normale du greffon caractérisée par la remontée de ces deux paramètres biologiques. La persistance de ce syndrome après TH est le signe précoce de gravité. Il est aussi à surveiller à plus long terme après TH.

5.2.4. Cytopénies

La fréquence de l'anémie est de l'ordre de 20 % après TH. Les causes précoces d'anémie avant la sortie de l'hospitalisation initiale sont essentiellement les saignements per- et post-opératoires précoces, l'utilisation de médicaments myélotoxiques, les infections et les syndromes

Tableau IV - Arbre décisionnel avec ALAT ou ASAT > 2 N.

Période précoce (hospitalisation initiale)		Période tardive (> 3 mois)	
ALAT, ASAT > 10 N	ALAT, ASAT > 2 à 10 N	ALAT, ASAT > 10 N	ALAT, ASAT 2 à 10 N
NFP TAH Rejet aigu	Rejet aigu Infection Complication abdominale Ischémie-reperfusion « small for size »	TAH Hépatite (CMV, VHC, VHB, VHE...)	Rejet aigu Infection Complication abdominale
Echo-doppler Artériographie si doute PBH	Echo-doppler Scanner Prélèvements infectieux PBH	Echo-doppler Artériographie si doute Tests virologiques PBH	Echo-doppler Scanner Prélèvements infectieux PBH

ASAT : Aspartate-Aminotransférase, ALAT : Alanine-Aminotransférase, NFP : Non-fonction Primaire, TAH : Thrombose de l'artère hépatique, CMV : cytomégalovirus, VHC : Virus de l'hépatite C, VHB : Virus de l'hépatite B, VHE : Virus de l'hépatite E, PBH : Ponction Biopsie Hépatique.
Sources : Calmus Y, et al., Revue Francophone des Laboratoires 2006

Tableau V - Arbre décisionnel: γ -GT > 2 N et/ou en augmentation.

Période précoce (hospitalisation initiale)		Période tardive (> 3 mois)	
γ -GT > 5 N et croissant	γ -GT < 5 N	γ -GT > 5 N et croissant	γ -GT < 5 N
Sténose biliaire Rejet aigu « Small for size » Ischémie-reperfusion	Rejet aigu Infection Complication abdominale	Sténose biliaire Rejet aigu	Rejet aigu Infection Récidive de la maladie initiale
Echo-doppler Scanner PBH	Echo-doppler Scanner Prélèvements infectieux PBH Laparotomie exploratrice	Echo-doppler Scanner PBH	Echo-doppler Scanner Prélèvements infectieux PBH

γ -GT : gammaglutamyl-transférase, PBH : Ponction Biopsie Hépatique.
Sources : Calmus Y, et al., Revue Francophone des Laboratoires 2006

inflammatoires. Les causes d'anémie plus tardives, au-delà de J30, sont nombreuses (**tableau VI**). La fréquence des leucopénies, comme celle des thrombopénies, et leurs causes, sont dans les deux cas essentiellement dues aux médicaments myélotoxiques et à l'hypersplénisme.

Tableau VI - Principales causes d'anémie après TH.

	Fréquence après TH	Date post-greffe	Tests diagnostiques
Virus	Fréquent : CMV Rare : Parvovirus 19	1-12 semaines (CMV)	PCR, sérologies, antigénémie
Déficit martial	Élevée en cas de perte sanguine	Constant	Fer, ferritine,
Déficit vitaminique			Folates, vit B12
Médicament	Azathioprine, MMF, ganciclovir, everolimus, cotrimoxazole, allopurinol (myélotoxicité), ribavirine (hémolyse) anticalcineurines (insuffisance rénale) corticoides, AINS (ulcère)	Constante	Réduction, arrêt Mesure de fonction rénale, Recherche de saignement
Hémolyse, MAT	Rare	Rare. Surtout précoce	LDH, haptoglobine, schizocytes, bilirubine, test de Coombs
Hypersplénisme	Fréquent	Constant	Durée de vie des GR, (séquestration splénique) (rarement fait)
Insuffisance rénale	Environ 10 % à 10 ans pour les formes graves	Augmentant avec le temps	Clairance, PBR

MMF : mycophénolate; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; CMV : cytomégalovirus; GR : Globule Rouge; MAT : microangiopathie thrombotique; PBR : Ponction Biopsie Rénale. Sources : Calmus Y, et al., Revue Francophone des Laboratoires 2006

La thrombocytopénie après TH est associée à un risque accru de non fonction primaire du greffon, à un développement précoce des infections bactériennes et fongiques (avant J14) et à une mortalité élevée des patients [32]. Le taux de plaquettes peut être l'un des meilleurs facteurs prédictifs de complications sévères post-opératoires et de mortalité [33, 34].

L'aplasie médullaire est exceptionnelle après TH. Elle a été observée en particulier en cas de TH pour hépatite fulminante (hépatite aiguë grave) de cause inconnue. Le diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT) repose sur des tests classiques (**tableau VI**). La MAT est favorisée par les anti-calciéurines.

6. Biologie et complications post-TH

De nombreuses complications peuvent apparaître après la TH dont les principales sont indiquées avec leur délai habituel d'apparition dans la **figure 2**.

6.1. Complications rencontrées dans la période précoce post-TH

La période précoce après TH, jusqu'à J14, est celle où le plus grand nombre de complications peuvent apparaître, et ce risque dépend de la reprise fonctionnelle du greffon ainsi que de l'état général du receveur lui-même. Compte tenu de la rareté des organes, les critères d'acceptabilité des greffons ont été élargis; ces greffons «à critères élargis» ont une capacité fonctionnelle présumée non optimale. Par ailleurs, les receveurs avec une hépatopathie avancée (haut score MELD), ont un risque accru de mortalité post-TH. Ces risques viennent s'ajouter à l'influence des conditions opératoires (anesthésie, technique chirurgicale,

durée de l'intervention, perte sanguine, instabilité hémodynamique pendant l'intervention) qui peuvent impacter largement la restauration fonctionnelle du greffon et l'état post opératoire du receveur [16, 26].

6.1.1. La non-fonction primaire (NFP) du greffon

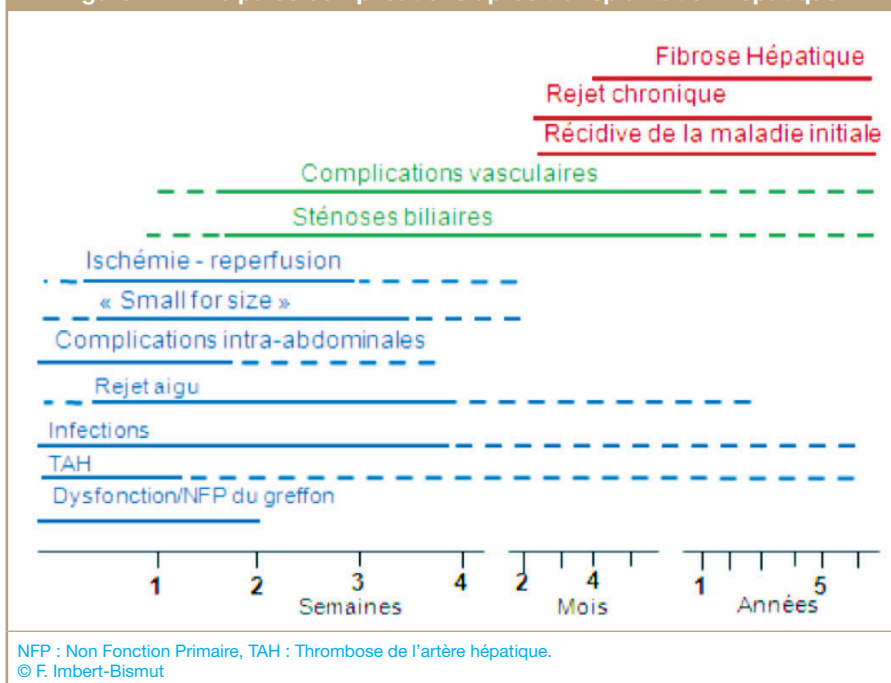
La NFP est observée au cours des premiers jours post-TH. Elle entraîne le décès du receveur ou la nécessité d'une nouvelle transplantation hépatique. Elle doit être diagnostiquée très précocement et conduire à l'inscription en super-urgence (admise jusqu'à J14 post-TH par l'Agence de Biomédecine) pour une nouvelle transplantation. Sa fréquence a été très diversement appréciée (2 à 22 %), en fonction des critères utilisés, et ne dépasse pas quelques pourcentages dans les séries les plus récentes. Le diagnostic repose sur l'absence de remontée des paramètres synthétisés par le foie greffé (TP, facteur V), la persistance de l'élévation des transaminases et les signes cliniques d'insuffisance hépatique (acidose, hypoglycémie, non réveil). En cas de retard à la nouvelle transplantation, le danger est celui de l'insuffisance hépatique aiguë avec œdème cérébral et lésions irréversibles, apparition d'infections et de dysfonctions organiques multiples (insuffisance rénale, œdème pulmonaire, état de choc...). Il n'existe pas d'élément diagnostique certain et rien ne permet de distinguer à coup sûr une NFP d'un simple retard de reprise de fonction du greffon (DPF) [35]. L'ASAT et le TP, au cours des 72 premières heures post-TH, sont les mieux corrélés au risque de NFP et à celui de séquelles en termes de fibrose et de lésions biliaires sur le greffon [35].

Une étude prospective, réalisée sur 222 patients, a montré l'intérêt d'une mesure précoce du lactate en post-opératoire pour une évaluation immédiate de la fonctionnalité du greffon [6]. Par ailleurs, il a été montré que la mesure de la clairance du vert d'indocyanine (ICG) quotidienne en unité de soins intensifs (USI) jusqu'à J7 permettait d'apprécier la bonne récupération de la fonction du greffon [36]. Notamment, une amélioration de l'ICG plus lente ou même absente a pu être observée en cas de NFP, thrombose de l'artère hépatique, rejet aigu ou septiciémie. Un score associant INR $\geq 2,2$ et CVI $< 10\%$ a aussi été montré corrélé à la mortalité à 1 mois ou à la nécessité de transplanter à nouveau à J7 [16,37].

6.1.2. La thrombose de l'artère hépatique (TAH)

C'est également une complication très précoce (dans les premiers jours) après TH. Elle peut toutefois aussi survenir tardivement (des années) après la TH. Lorsqu'elle survient précocement, la TAH se traduit par une élévation majeure des transaminases et une insuffisance hépatique aiguë. Elle doit conduire à une tentative de désobstruction (par voie artériographique ou chirurgicale) ou à une nouvelle transplantation en super-urgence (admise jusqu'à J14).

Figure 2- Principales complications après transplantation hépatique.



6.1.3. Les infections

Elles surviennent dans 50 à 80 % des cas après TH. L'infection bactérienne (au niveau du site opératoire, pneumopathie, infection urinaire, bactériémie) est la plus fréquente. Elle se traduit par une fièvre et une hyperleucocytose (inconstantes du fait de l'immunosuppression), une augmentation parfois majeure de la bilirubine, souvent disproportionnée par rapport aux marqueurs de cholestase, qui n'augmentent que peu ou pas. Les infections virales sont fréquentes, à la phase précoce post-greffe, l'infection à cytomégalovirus (CMV) est la plus fréquente; elle se traduit par une fièvre, une pancytopenie, et peut donner des atteintes viscérales graves (pneumopathie, colite, hépatite, atteinte neurologique); infections à Herpès simplex, zona, virus Epstein-Barr sont habituellement plus tardives et peuvent apparaître à tout moment après TH. Les infections fongiques sont plus rares (5 à 10 % des cas); les infections invasives à *Candida* ou à *Aspergillus* surviennent sur un terrain altéré (nouvelle transplantation, infection bactérienne traitée, reprise chirurgicale précoce, insuffisance rénale...) et ont un pronostic réservé [38].

6.1.4. Le rejet aigu

L'incidence du rejet aigu cellulaire a considérablement diminué depuis 10 ans; il ne dépasse pas 10 à 15 % dans les essais cliniques plus récents [39]. Le meilleur maniement des médicaments immunosuppresseurs a certes été important, mais on définit probablement mieux aussi le rejet cellulaire (les infiltrats lymphocytaires précoces considérés autrefois comme signes de rejet n'étaient sans doute que la conséquence de la mise en contact du greffon avec son hôte). Le diagnostic initial repose toujours sur la biologie mais la biopsie (de moins en moins réalisée) reste le « gold standard » diagnostique.

La traduction biologique du rejet peut être cytolytique (élévation prédominante des transaminases, habituellement de l'ordre de 2 à 5 fois la limite supérieure de la normale du laboratoire, mais pouvant atteindre plus de 10 fois cette limite, avec un rapport ASAT/ALAT < 1, cholestatique ou mixte). Le rejet humoral reste, en TH, une entité mal définie, mais qui intéresse davantage les cliniciens, qui utilisent de plus en plus la recherche d'Ac anti-HLA, notamment d'anticorps spécifiques du donneur (« Donor Specific Antibodies », DSA).

6.1.5. Les complications intra-abdominales

Elles surviennent essentiellement au cours de la première hospitalisation: hémorragie intra-abdominale, fuite biliaire ou infection du site opératoire. La fuite biliaire a une traduction souvent atypique: présence d'une collection intra-abdominale en imagerie, cholestase fluctuante, troubles neurologiques.

6.1.6. Les lésions d'ischémie-reperfusion

Elles peuvent se traduire par un tableau de cholestase prolongée pouvant atteindre 3 semaines, souvent accompagné d'une élévation modérée des transaminases et de signes d'insuffisance hépatique (TP et facteur V < 80 %). Les lésions histologiques (stéatose, cholestase, ballonnisation des hépatocytes à prédominance centro-lobulaire) sont assez caractéristiques [40].

6.1.7. Utilisation d'un greffon partagé trop petit pour le receveur

Ce syndrome communément dénommé « *small for size* » peut apparaître vers le 7^e jour post TH, caractérisé par une cytolyse, une cholestase croissante, des signes d'insuffisance hépatique puis une hypertension portale avec ascite [41]. Il concerne essentiellement des TH utilisant des foies partagés de petite taille, notamment des foies gauches issus de partage. Ce syndrome, probablement lié à des lésions de l'endothélium par un flux sanguin excessif, peut nécessiter une nouvelle transplantation. Plusieurs paramètres ont été proposés pour éviter ce syndrome, tels qu'un volume du greffon supérieur à 1 % du poids du receveur.

6.1.8. Sténoses biliaires

Elles se traduisent par une cholestase progressive, souvent anictérique. Elles nécessitent une exploration radiologique et un traitement variable (radiologique, endoscopique ou chirurgical). Elles peuvent apparaître après quelques semaines, et parfois très tardivement après TH [42]. Elles récidivent fréquemment. Plusieurs types sont possibles: sténoses de l'anastomose, de meilleur pronostic, sténoses non anastomotiques, ischémiques en relation avec une thrombose tardive de l'artère ou sans cause apparente, de traitement difficile, et pouvant nécessiter une nouvelle transplantation.

6.1.9. Autres complications vasculaires

Elles sont plus rares: sténose ou thrombose de la veine porte (qui se traduit par une hypertension portale et un hypersplénisme, des signes biologiques atypiques: cytolyse et cholestase modérées), sténose ou torsion de l'anastomose cave supra-hépatique, qui peut se traduire par un tableau de Budd-Chiari aigu ou chronique, ou par un tableau d'entéropathie exsudative.

6.2. Complications rencontrées au-delà de 3-6 mois

La récurrence de la maladie initiale est le problème majeur à distance de la TH [43].

6.2.1. Récidive virale C

Elle tend à disparaître; de plus en plus de patients ont été traités efficacement par les nouvelles molécules antivirales directes avant la TH. Si le clinicien fait le choix de traiter après TH (ce qui permet d'utiliser des greffons VHC+, notamment), le traitement s'avère aussi facile après qu'avant TH. Sofosbuvir, Daclatasvir, Lédirapavir, Elbasvir, Grazoprévir, Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir, et très prochainement Velpatasvir permettent d'éradiquer le VHC dans la plupart des cas [44]. L'interféron alpha n'est plus utilisé. La Ribavirine reste utile dans le cas de l'infection à virus C de génotype 3 et de certains virus de génotype 1 ou 4 résistants. Même en cas de récurrence sévère (y compris d'hépatite cholestatique fibrosante), l'éradication du virus reste le plus souvent facile.

6.2.2. Récidive virale B

Elle tend également à disparaître; la disponibilité des immunoglobulines anti-HBs (par voie intraveineuse et maintenant par voie sous-cutanée), et des antiviraux puissants

permettent de prévenir efficacement la récurrence, selon des protocoles qui se sont allégés avec le temps. De plus, Entécavir et Tenofovir rendent la récurrence éventuelle facile à contrôler.

6.2.3. Récurrence du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Elle a lieu dans environ 20 % des cas. Elle est moins fréquente (moins de 10 %) lorsque les critères de Milan (nodule principal de moins de 3 cm, pas plus de 3 nodules) sont respectés que lorsqu'ils ne le sont pas. Le suivi post-TH fait appel au dosage de l' α -fœtoprotéine, dont la concentration sanguine remonte en cas de récurrence (intra-ou extra-hépatique) de CHC sécrétant. Le risque de récurrence du CHC pourrait être réduit par la conversion précoce d'une immunosuppression à base d'anti-calci-neurine à une immunosuppression à base d'inhibiteur de mTOR (Sirolimus ou Everolimus)[45]. Néanmoins, les résultats d'une vaste étude, publiée en 2016, sont ambigus et ont montré que l'effet attendu est plus modeste et que ce sont surtout les patients à faible risque de récurrence (selon les critères de Milan) qui semblent bénéficier de cette conversion [46]. La plupart des équipes estiment cependant que tous les patients à risque de cancer (transplantés pour CHC, ou patients alcoolotabagiques à risque de cancer des voies aérodigestives supérieures, par exemple) doivent bénéficier de ce type de médicament.

6.2.4. Récurrence des maladies auto-immunes

La récurrence de la cirrhose biliaire primitive (CBP) se produit dans environ 30 % des cas. Elle se traduit par les mêmes signes qu'avant TH (cholestase progressive, marqueurs de fibrose, mêmes signes histologiques). Les anticorps anti-mitochondrie de type 2 ont une valeur limitée, car ils persistent parfois en l'absence de récurrence. La récurrence de l'hépatite auto-immune a lieu dans environ 20 % des cas. Elle se traduit par une cytolysse modérée, des signes histologiques évocateurs. Les auto-anticorps sont également de valeur réduite [43,47]. La récurrence de cholangite sclérosante primitive est évoquée en cas de cholestase et de signes radiologiques et histologiques évocateurs, mais le diagnostic de cholangite ischémique, voire de rejet chronique, est également possible dans ce contexte.

6.2.5. Rejet chronique

Il est rare après TH [43]. Son incidence est de l'ordre de 5 % à 10 ans, mais sa prévalence pourrait être sous-estimée, car des travaux récents suggèrent qu'il peut se développer en l'absence, initialement, d'anomalies biologiques hépatiques. La biopsie systématique, à distance de la TH, garde donc tout son intérêt.

6.3. Surveillance biologique à plus long terme de la fonction du greffon

6.3.1. Évaluation non invasive de la fibrose

De nombreuses complications, symptomatiques ou non, sont susceptibles de provoquer des lésions inflammatoires du greffon à l'origine du développement progressif d'une fibrose pouvant nécessiter une nouvelle transplantation.

Il s'agit en particulier des séquelles des lésions d'ischémie-reperfusion, des rejets aigus et chroniques, mais aussi des complications biliaires et vasculaires. Après la TH, plus de 40 % des patients ont des anomalies des ALAT et ASAT et de la bilirubine, et la majorité ont au moins l'une des valeurs au-dessus de la limite supérieure de la normale [43]. Histologiquement, une inflammation portale est constatée dans près de 50 % des cas et une fibrose dans 40 à 50 % des cas [43]. De plus, la corrélation entre intensité des lésions histologiques et anomalies biologiques est médiocre, en particulier quand il s'agit de fibrose [48, 49].

Une évaluation précise et répétée de la fonction du greffon est donc nécessaire. C'est ainsi que la majorité des équipes continuent à réaliser des ponctions biopsies hépatiques (PBH) systématiques, en plus de celles réalisées au vu des altérations du bilan hépatique. Toutefois la biopsie hépatique est un geste invasif avec risque de morbi-mortalité; l'échantillon de foie prélevé n'est pas représentatif de la totalité du greffon et la variabilité intra et inter-observateurs peut être importante [50-51]. Ces dernières années des outils biologiques non invasifs permettant d'évaluer le développement de fibrose dans les hépatopathies chroniques se sont développés. Ils pourraient avantageusement remplacer certaines biopsies et confirmer l'existence d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose du greffon [52, 53]. Les premiers marqueurs non invasifs de lésions histologiques du foie à avoir été découverts et évalués par différentes équipes sont les Fibrotest[®]-Actitest[®]. Le Fibrotest[®] associe les résultats des dosages de l' α 2-macroglobuline, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1, la gamma-GT, la bilirubine totale après leur ajustement à l'âge et au sexe et évalue la fibrose. L'Actitest[®] a été créé en associant la valeur de l'ALAT aux précédents paramètres. Cette combinaison de tests évalue l'inflammation du foie à l'origine du phénomène de cicatrisation du foie ou fibrose [53, 54]. Le Fibrotest[®] a montré sa capacité à prédire l'absence de fibrose septale (F0 ou F1) dans 100 % des cas et la présence d'une fibrose septale (F2, F3 ou F4) dans plus de 90 % des cas chez des patients non transplantés atteints d'hépatite C. Depuis la publication princeps, cette combinaison a été validée dans différentes populations et par diverses équipes [55]. Le Fibrotest[®] permet aussi d'apprécier correctement les stades intermédiaires de fibrose [56]. Les résultats des scores Fibrotest[®] et Actitest[®] sont calculés après saisie des résultats de chaque paramètre sur un site internet. Ils ne sont pas interprétables quand un des paramètres de la combinaison est isolément diminué ou augmenté, par exemple l'haptoglobine effondrée en cas d'hémolyse ou les transaminases élevées en cas d'hépatite aiguë. Le contexte inflammatoire post-opératoire précoce de la TH rend donc difficile l'interprétation des résultats du Fibrotest[®]. En dehors de cette période, le Fibrotest[®], en combinant les résultats de cinq paramètres hépatiques, dont trois protéines, pourrait alerter sur un dysfonctionnement du greffon et le développement de fibrose.

Depuis la découverte du Fibrotest[®] et Actitest[®], de nombreuses autres combinaisons de tests destinées à évaluer la fibrose hépatique ont été proposées comme le Fibromètre[®], l'ELF et l'Hepascore [57].

Une méthode physique non-invasive, permet aussi d'évaluer la fibrose intrahépatique. Elle mesure le degré d'élasticité (ou dureté) du foie par élastométrie (FibroScan®, Echosens, France) et permet ainsi d'estimer le score de fibrose chez des malades atteints d'hépatopathie liée au virus C [58]. Une étude récente présente les résultats intéressants du Fibroscan® pour l'évaluation de la fibrose chez les transplantés hépatiques [59].

Fibrotest® et FibroScan® sont recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité.

Les dernières expertises et recommandations de l'HAS sur divers outils non invasifs d'estimation de la fibrose dans

différents contextes cliniques sont consultables sur le site www.has-sante.fr.

6.3.2. Évaluation de la fonction hépatique

En dehors des analyses de routine classique telles le taux de prothrombine et le facteur 5, la mesure de l'ICG a pris tout son intérêt du fait de la simplification de sa réalisation et en particulier pour la surveillance du fonctionnement du greffon hépatique tant dans la période précoce post-TH qu'à plus long terme.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Martin P, DiMartini A, Feng S, et al., Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
- [2] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.
- [3] Savier E, Dondero F, Vibert E, et al., Donation After Cardiac Death Study Group. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl* 2015;21(5): 631-43.
- [4] Calmus Y. Difficulties to access to liver transplantation in France in 2014. *Presse Med* 2014;43(7-8):739-41.
- [5] Pais R, Barritt AS, Calmus Y, et al., NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016;65(6): 1245-57.
- [6] Wu JF, Wu RY, Chen J, et al., Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10:587-92.
- [7] Barbare JC. Pourquoi et comment mesurer la fonction hépatique. *Act Méd Int Gastroentérologie* 1999;7(13):153-6.
- [8] Jochum C, Beste M, Penndorf V, et al., Quantitative liver function tests in donors and recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(4):544-9.
- [9] Di Campli C, Angelini G, Armuzzi A, et al., Quantitative evaluation of liver function by the methionine and aminopyrine breath tests in the early stages of liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(7):727-32.
- [10] Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(2):207-14.
- [11] Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190(1):87-97.
- [12] Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al., Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1358-64.
- [13] Cholongitas, E., et al., Systematic review: The model for end-stage liver disease-should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(11-12): 1079-89.
- [14] Stockmann M, Lock JF, Riecke B, et al., Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 2009;250:119-25.
- [15] Jara M, Reese T, Malinowski M, et al., Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMax algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)* 2015;17:651-658.
- [16] Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, et al., Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol* 2016;22(26):5936-49.
- [17] Pareja E, Cortes M, Hervás D, et al., A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl* 2015;21:38-46.
- [18] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic porto systemic shunts. *Hepatology* 2000;31(4):864-71.
- [19] Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al., MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7(7):567-80.
- [20] Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, et al., Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(1):12-8.
- [21] Francoz C, Belghiti J, Castaing D, et al, Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011;17(10):1137-51.
- [22] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al., Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986-94.
- [23] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al., Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11(3):336-43.
- [24] Sersté T, Gustot T, Rautou PE, et al., Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 2012;57(2):274-80.
- [25] Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, et al., Incorporating indocyanine green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut* 2010;59: 963-8.
- [26] Kaltenborn A, Hartmann C, Salinas R, et al., Risk factors for short- and long-term mortality in liver transplant recipients with MELD score ≥ 30 . *Ann Transplant* 2015;20:59-69.
- [27] Braat AE, Blok JJ, Putter H, et al., European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012;12(10):2789-96.
- [28] Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 16 (2010), pp. 874-884.
- [29] McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, et al., Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol*, 54 (2011), pp. 1055-1062.
- [30] Compagnon P, Lindell S, Ametani MS, et al., Ischemic preconditioning and liver tolerance to warm or cold ischemia: experimental studies in large animals. *Transplantation* 2005;79:1393-1400.
- [31] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al., Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6 (4):783-90.
- [32] Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al., Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. *Transplantation* 2000;69:70-75.
- [33] Li L, Wang H, Yang J, et al., Immediate Postoperative Low Platelet Counts After Living Donor Liver Transplantation Predict Early Allograft Dysfunction. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:1373.

- [34] Lesurtel M, Raptis DA, Melloul E, et al., Low platelet counts after liver transplantation predict early posttransplant survival: the 60-5 criterion. *Liver Transpl* 2014;20:147-155
- [35] Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, et al., Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant* 1997;11(5):373-9.
- [36] Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, et al., Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10:362-368.
- [37] Olmedilla L, Lisbona CJ, Pérez-Peña JM, et al., Early Measurement of Indocyanine Green Clearance Accurately Predicts Short-Term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation* 2016;100:613-20.
- [38] Camus C. Infectious complications in liver transplant recipients. *Réanimation* 2014; 23:317-26.
- [39] Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, et al., Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation* 2015;99(7):1455-62.
- [40] Ben-Ari Z, Pappo O, Mor E. Intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(10):1005-18.
- [41] Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al., Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2001;192(4):510-3.
- [42] Wójcicki M, Lubikowski J, Zeair S, et al., Biliary complications following adult liver transplantation with routine use of external biliary drainage. *Ann Transplant* 2005;10(3):21-5.
- [43] Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al., Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69(5):781-9.
- [44] Coilly A, Fougereux-Leurent C, de Ledinghen V, et al., Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol* 2016;65(4):711-8.
- [45] Dumortier J, Dharancy S, Calmus Y et al., Use of everolimus in liver transplantation: The French experience. *Transplant Rev* 2016;30(3):161-70.
- [46] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Schlitt HJ; SILVER Study Group. Lack of benefits of mammalian target of rapamycin inhibitor in patients transplanted for hepatocellular carcinoma: Is this the end of the story? *Liver Transpl* 2016;22(8):1162-3.
- [47] Sebagh M, Rifai K, Féray C, et al., All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology* 2003;37(6):1293-301.
- [48] Rosenthal P, Emond JC, Heyman MB, et al., Pathological changes in yearly protocol liver biopsy specimens from healthy pediatric liver recipients. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):559-62.
- [49] Peeters PM, Sieders E, vd Heuvel M, et al., Predictive factors for portal fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 2000;70(11):1581-7.
- [50] Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of transcutaneous liver biopsies in France. Results of a retrospective nationwide study. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25(1):77-80.
- [51] The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1):15-20.
- [52] Conti F. Evaluation non invasive de la fibrose après transplantation hépatique. *Le courrier de la Transplantation* 2012;12(1).
- [53] EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 36: 237-64.
- [54] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al., Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069-75.
- [55] Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al., Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002;9(2):128-33.
- [56] Poynard T, Halfon P, Castéra L, et al., Standardization of ROC curve Areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007; 53(9):1615-22.
- [57] Chin JL, Pavlides M, Moolla A, et al., Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Front Pharmacol* 2016;7:159
- [58] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al., Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2):343-50.
- [59] Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE et al., Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for Detecting Liver Fibrosis After Liver Transplantation: A Specific Cut-Off Value Is Really Needed? *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):264-72.

QCM Évaluez-vous !

*Ceci est un questionnaire à choix multiples.
Par conséquent, il est possible que certaines questions
puissent bénéficier de plusieurs réponses possibles.
Dans ce cas, il s'agit de les cocher toutes.*

1 Les agents antiviraux directs dans le traitement de l'hépatite C:

- ☐ A. Peuvent être utilisés en monothérapie
- ☐ B. Ciblent les protéines non structurales du VHC
- ☐ C. Sont administrés pour des durées entre 8 et 24 semaines
- ☐ D. Sont moins efficaces chez les patients coinfectés par le VIH
- ☐ E. Sont souvent associés à la ribavirine chez les patients difficiles à traiter

2 Chez les patients ayant une maladie hépatique avancée:

- ☐ A. Les inhibiteurs de NS5A sont contre-indiqués
- ☐ B. Le risque de carcinome hépatocellulaire persiste après éradication du virus
- ☐ C. L'indication des AAD dépend du MELD en cas de projet de greffe
- ☐ D. Les AAD sont plus efficaces en cas d'infection par le génotype 3
- ☐ E. La recherche de variants résistants est recommandée avant instauration des AAD

3 Selon les recommandations de la HAS, dans quelle (s) situation (s) le Fibroscan® peut-il être utilisé pour l'évaluation de la fibrose hépatique:

- ☐ A. Bilan initial d'une co-infection VIH-VHC
- ☐ B. Suivi d'un patient avec hépatite virale chronique C sous traitement
- ☐ C. Dépistage de la cirrhose dans la maladie hépatique alcoolique
- ☐ D. Hépatite virale chronique C non traitée et sans comorbidité
- ☐ E. Hépatite virale chronique B non traitée et sans comorbidité

4 Concernant les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose, quelles propositions sont exactes?

- ☐ A. L'élastométrie impulsionnelle est ininterprétable en cas d'hépatite aiguë cytolytique
- ☐ B. Le score ELF® est validé par la HAS pour l'évaluation de la fibrose dans l'hépatite chronique C non traitée
- ☐ C. L'acide hyaluronique est un paramètre spécifique de la fibrose hépatique
- ☐ D. La valeur du score ELF® est modifiée en cas de stéatose hépatique
- ☐ E. La méthode ARFI est la technique de référence pour la mesure de l'élasticité hépatique

5 En cas de kyste hydatique du foie (KHF) infecté:

- ☐ A. Le diagnostic peut prêter à confusion avec un abcès du foie.
- ☐ B. Il peut s'agir d'un KHF type I échographique
- ☐ C. Il peut s'agir d'un KHF type III échographique
- ☐ D. La fissuration dans les voies biliaires est constante.
- ☐ E. Le traitement antibiotique peut suffire à juguler l'infection.

6 Quelles sont parmi ces propositions celles qui représentent des mesures prophylactiques du KHF?

- ☐ A. Réaliser une éducation sanitaire de masse
- ☐ B. Proscrire les abattages clandestins du bétail
- ☐ C. Se laver les mains après avoir caressé un chien
- ☐ D. Contrôler les abattoirs qui doivent être fermés aux chiens
- ☐ E. Bien laver les crudités avec de l'eau javellisée

7 Quelles sont les propositions témoignant d'une évolution « normale » après transplantation hépatique (TH)?

- ☐ A. Élévation des transaminases 4 à 10 fois la limite supérieure de la normale entre J1 et J2
- ☐ B. Normalisation des transaminases vers J8
- ☐ C. Normalisation du facteur V ($\geq 50\%$) vers J7
- ☐ D. Normalisation des γ -GT vers J15
- ☐ E. Normalisation des transaminases vers J15

8 Quel(s) est (sont) le(s) diagnostic(s) le(s) plus probable(s) en cas de cytolysse majeure (transaminases > 15 fois la limite supérieure de la normale) à J3 après transplantation hépatique?

- ☐ A. Rejet aigu cellulaire
- ☐ B. Thrombose de l'artère hépatique
- ☐ C. Non fonction primaire du greffon
- ☐ D. Récidive virale C
- ☐ E. Infection bactérienne

RÉPONSES AUX QUESTIONS

Voir en première page de la rubrique
Entreprise Labo, page 67

Un prurit camerounais

Patrice Bourée^{a,b,*}, Aliréza Ensaf^a, André Paugam^{a,b}

1. Introduction

Les filarioses sont des nématodoses tissulaires qui sévissent dans certaines régions tropicales et sont transmises par des insectes hématophages, différents selon les filaires concernées. Les filarioses se manifestent par des symptômes très caractéristiques, comme l'illustre l'observation suivante, concernant une infestation par la filaire *Loa loa*.

2. Cas clinique

Un patient de 51 ans vient consulter pour un prurit persistant depuis plusieurs années, malgré la prise d'antihistaminiques. Ce patient, originaire du Cameroun, est en France depuis 30 ans, mais retourne chaque année au Cameroun, principalement à Yaoundé mais aussi dans son village natal, en brousse. Il a déjà présenté des épisodes d'œdèmes fugaces des mains et de la figure (**figure 1**) considérés comme une réaction allergique et qui n'ont pas entraîné d'examen complémentaires. Comme souvent dans les régions tropicales, il se « déparasite » une fois par an par une prise unique d'albendazole. Plus récemment, il a consulté pour des douleurs de l'œil droit en raison d'une conjonctivite. L'examen ophtalmologique a décelé la présence d'un ver blanc qui a été extrait après anesthésie locale et identifié comme une filaire adulte de *Loa loa* (**figure 2**). Par ailleurs, un bilan biologique a été effectué. L'héogramme a révélé une hyperéosinophilie (1 070 polynucléaires éosinophiles/mm³), les autres constantes étant normales. Par ailleurs, une recherche de microfilaries sanguicoles effectuée vers midi a retrouvé des microfilaries de *Loa loa*, avec une microfilarémie de 1 600 microfilaries de *Loa loa*/ml (**figure 3**). La sérologie de filariose est positive à 1/100 en immunofluorescence (seuil > 1/50) et en Elisa et la sérologie de toxocarose par western-blot est positive avec 5 bandes (considérée comme réaction croisée). Le patient a été traité par une cure unique d'ivermectine associée à 20 mg de corticostéroïdes pendant 3 jours. Revu un mois plus tard, le prurit a disparu, mais il reste encore quelques microfilaries : 20/ml). Une nouvelle prise

a Laboratoire de parasitologie-mycologie
b Consultations de parasitologie-Mycologie, vaccinations internationales
Hôpital Cochin
27 rue du Fbg St Jacques - 75014 Paris

* Correspondance
patrice.bouree@aphp.fr

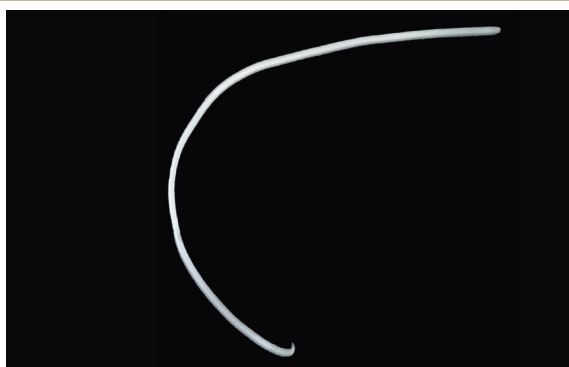
article soumis le 13 novembre accepté le 30 novembre 2016
© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 1 – Œdème de Calabar au niveau de l'hémiface droite



© P. Bourée

Figure 2 – Filaire de *Loa loa* adulte (5 cm) après extraction lors de son passage sous-conjonctival



© A. Ensaf

Figure 3 – Nombreuses microfilaries de *Loa loa* (en goutte épaisse) (x200)



© A. Ensaf

Figure 4 – Répartition de la filariose à *Loa loa* en Afrique centrale.

© www.eanofel.fr

d'ivermectine est prescrite. Revu trois mois plus tard, le patient ne se plaint d'aucun symptôme, la recherche de microfilaires dans le sang est négative et l'hémogramme est normal (371 polynucléaires éosinophiles /mm³).

3. Discussion

La filariose de *Loa loa* (loase ou loaose) est une affection d'Afrique centrale (figure 4), en particulier dans les zones de forêt, atteignant environ dix millions de personnes. Elle est transmise par la piqûre d'un taon (*Chrysops*) (figure 5), dont les femelles piquent surtout aux heures les plus chaudes de la journée, vers midi. Si le taon a piqué un sujet infesté par la loaose et donc a absorbé des microfilaires, celles-ci vont devenir infestantes en une dizaine de jours et sont alors inoculées par l'insecte lors d'une piqûre suivante. En 3 mois, les microfilaires deviennent des filaires adultes qui restent sous la peau et vont émettre des microfilaires qui passent dans la circulation sanguine et le cycle recommence.

3.1. Manifestations cutanées

La majorité des patients reste asymptomatique. Dans les autres cas, les manifestations cliniques peuvent apparaître plusieurs mois ou années après l'infestation. Notre patient représente un cas typique de loaose. En effet, il est originaire d'Afrique centrale où il séjourne en brousse, zone à risques importants (tableau I) [1] et présente les symptômes classiques de la maladie, cutanés et oculaires. Les manifestations cutanées de l'infestation par la filariose de *Loa loa* sont du prurit, une reptation du ver sous la peau, bien visible sous forme d'un cordon serpigineux se déplaçant d'environ un centimètre par minute (ce qui le différencie d'une *larva migrans* cutanée qui se déplace de quelques millimètres à quelques centimètres par jour) et des œdèmes.

Figure 5 – *Chrysops*, tabanidé vecteur de *Loa loa*.

© influentialpoints.com

Tableau I – Les zones forestières sont manifestement des zones à risques. [1]

Pays	Province	Prévalence
Cameroun	Adamaoua forêt	44,6 %
	Centrale forêt	29,2 %
	Est forêt	35,2 %
	Nord-ouest forêt	28,7 %
	Savane	2,6 %
	Sud forêt	28,6 %
Congo	Lekoumou forêt	17,5 %
Guinée Equatoriale	Forêt	27,1 %
Gabon	Haut-Ogoué forêt	26,8 %
Nigéria	Ogun forêt	14,9 %
	Plateau savane	2,1 %

© D'après Padgett JJ, Jacobsen KH. Loiasis

Tableau II – Symptomatologie différente selon l'origine des patients.

Patients	Œdème de Calabar	Passage sous-conjonctival du ver adulte	référence
Africains	46,7 %	43,3 %	[3]
Visiteurs	90 %	17,54 %	
Africains	41 %	52 %	[4]
Visiteurs	86 %	24 %	
Africains	50 %	33 %	[5]
Visiteurs	78 %	26 %	

© D'après références [3], [4], [5]

Ces œdèmes, appelés « œdèmes de Calabar » sont très caractéristiques, car ils surviennent sans traumatisme, au niveau de la face ou des membres supérieurs et sont surtout fugaces et migrants, disparaissant habituellement en quelques heures pour réapparaître ailleurs [2]. Différents auteurs ayant comparé les symptômes des sujets africains et des sujets européens atteints de loase, ont constaté que les œdèmes de Calabar étaient plus fréquents chez l'Européen que chez le sujet africain, alors que c'est l'inverse pour les manifestations oculaires (*tableau II*) [3 - 5].

3.2. Manifestations oculaires

Le patient se plaint de douleurs oculaires, à type de sensation de corps étranger, de photophobie et de larmoiement. Cette localisation oculaire est douloureuse, mais n'affecte pas la vision, contrairement à une autre filariose africaine, l'onchocercose, qui est indolore mais qui peut évoluer

vers une cécité définitive. L'examen de l'œil permet de constater une conjonctivite et surtout le passage du ver adulte sous la conjonctive. Parfois le ver gagne l'autre œil en passant sous la peau de la racine du nez, symptôme très caractéristique de cette affection [6].

En cas d'infestation prolongée, peuvent survenir des complications cardiaques (endocardite fibroblastique de Löeffler), rénales (glomérulonéphrite extra-membranaire par dépôts de complexes immuns sur l'endothélium des glomérules) ou encore neurologiques (encéphalite filarienne) [7].

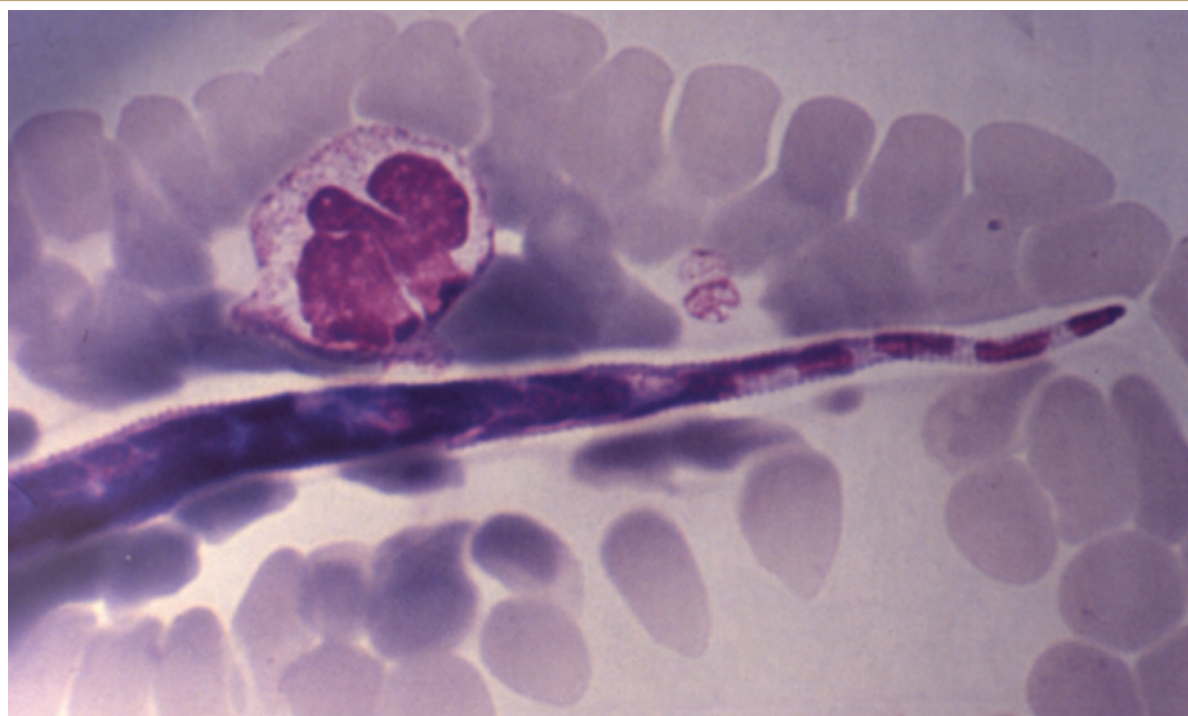
3.3. Diagnostic: recherche des microfilaries

L'hémogramme révèle une hyperéosinophilie souvent très élevée, ainsi que le taux d'IgE, les autres bilans biologiques étant normaux. La sérologie de filariose est positive, mais doit être interprétée avec prudence en zone tropicale de poly infestations par les nématodes.

Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence des microfilaries dans un prélèvement de sang effectué vers midi, en raison du caractère diurne de ces microfilaries. Elles sont retrouvées dès l'examen microscopique direct : microfilaries de 300 microns, très mobiles et identifiées sur un frottis sanguin coloré ou une goutte épaisse (gaine présente mais mal visible, nombreux noyaux qui se chevauchent et sont visibles jusqu'au bout de la queue) [8] (*figure 6*). En cas de pauci-infestation, les microfilaries sont retrouvées par une technique de leuco-concentration à la saponine.

Lors du passage de la filaire adulte sous la conjonctive, il est possible d'effectuer son extraction avec une anesthésie locale et de l'identifier : ver blanc de 500 mm de long x 0,5 mm de diamètre [9].

Figure 6 – Frottis sanguin.



Extrémité postérieure d'une microfilarie de *Loa loa* : les noyaux sont bien visibles jusqu'au bout de la queue (x 1000). © www.eanofel.fr

3.4. Traitement: prudence

Il est nécessaire de réaliser une numération des microfilaires, l'importance de la microfilarémie influençant la posologie du traitement, car des effets indésirables sont possibles en cas de microfilarémie élevée. Le traitement de base, connu depuis très longtemps est la diéthylcarbamazine, qui doit être prescrite à dose progressive, en commençant par des doses très faibles (1/32^e de comprimé) et en augmentant la dose chaque jour pour arriver à la posologie de 4 comprimés par jour pendant 20 jours. Il est prudent d'associer des corticoïdes et des anti-histaminiques en début de traitement. Les effets secondaires (céphalées, pic fébrile, arthralgies, prurit) sont dus à une lyse brutale des microfilaires, la complication la plus grave étant une encéphalite filarienne en cas de libération massive d'antigène filarien [10]. Si la microfilarémie est trop élevée (50 000 microfilaires/ml) le traitement doit débiter par une cure d'albendazole puis d'ivermectine, ou au maximum une exsanguinotransfusion ou, mieux, une hémofiltration (filariophérèse) avant les prises médicamenteuses [11, 12].

Divers auteurs recommandent actuellement l'ivermectine en première intention [5].

Enfin, la prophylaxie individuelle est difficile, consistant à éviter les piqûres de taons aux heures chaudes de la journée, par des répulsifs cutanés et des vêtements imprégnés d'insecticide.

4. Conclusion

Les symptômes de l'infestation par la filariose de *Loa loa* sont importants à connaître, car ils sont très caractéristiques. Mais ils ne sont pas toujours visibles au moment de la consultation, en raison du caractère passager des œdèmes et du passage sous-conjonctival des filaires. Aussi, l'interrogatoire précis des patients sur les séjours tropicaux et les symptômes présentés est-il fondamental pour orienter les examens complémentaires et affirmer le diagnostic.

Liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Padgett JJ, Jacobsen KH. Loiasis: African eye worm. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102 (10):983-9.
- [2] Bourée P, Bisaro F, Ensaf A. Filarioses; quand faut-il y penser? *Rev Prat, Med Gen* 2015;29 :776-7.
- [3] Gobbi F, Postiglione C, Angheben A et al. Imported loiasis in Italy: an analysis of 100 cases. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12 (6):713-7.
- [4] Saito M, Armstrong M, Boadi S et al. Clinical Features of Imported Loiasis: A case series from the Hospital for Tropical Diseases, London. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 93(3):607-11.
- [5] Gantois N, Rapp C, Gautret P et al. Imported loiasis in France: a retrospective analysis of 47 cases. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11(6):366-73.
- [6] Metzger WG, Mordmüller B. *Loa loa* does it deserve to be neglected? *Lancet Infect Dis.* 2014;14 (4):353-7.
- [7] Carme B, Esterre P. Filariose de *Loa loa*. *Enc Med Chir, Mal Inf;* 2011; 8-514 A20.
- [8] Bourée P. Aide-mémoire de Parasitologie et de pathologie tropicale. Ed Flammarion. 4^e ed 2009.
- [9] Bourée P. *Loa loa*. *Enc Med Chir, Biol Med*, 2007; 90-40-0150.
- [10] Anofel. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Ed Elsevier-Masson, 5^e ed, 2016 et site d'image anofel (www.eanofel.fr).
- [11] Chandenier J, Pillier-Loriette C, Datry A et coll. Intérêt de la cytophérèse dans le traitement de la loase avec une microfilarémie élevée. Résultats de 7 cas. *Bull Soc Path Exot* 1987; 80 (4) : 624-33
- [12] Bourée P, Duédari N, Bisaro F, Norol F. Intérêt de la filariophérèse dans le traitement de la filariose à *Loa loa*. *Path Biol* 1992, 41 (4) : 410-4

Hépatite auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens

Marwa Chaouali^{a,*}, Radhia Kochkar^a, Aymen Tezeghdenti^a, Amira Messadi^a, Mouna ben Azaiez^a, Awatef Iagha^a, Ezzeddine ghazouani^a, Hatem ben Abdallah^b, Mohamed Nabil Abdelli, Basma yacoubi-Oueslati^c

1. Introduction

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire rare du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps (AAc) sériques, d'une hyper- γ -globulinémie polyclonale, d'une infiltration lymphocytaire périportale et une forte activité nécrotico-inflammatoire en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable [1]. L'HAI est habituellement associée à l'haplotype HLA A1-B8-DR3 ou DR4 [2].

L'étiopathogénie de l'HAI est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la maladie. Ces facteurs interagissent pour déclencher et faciliter le développement de la réponse auto-immune [3].

L'infiltration du foie par des lymphocytes auto-réactifs est due à un déficit en lymphocytes T régulateurs qui entraîne la destruction progressive du parenchyme hépatique [4]. La présentation de l'HAI peut varier de l'absence de symptômes à une hépatite chronique fulminante. Devant l'absence de signes spécifiques, le diagnostic de l'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques, comme cela a été proposé par le groupe international de l'hépatite auto-immune de 1992 et modifié en 1999 [5]. La nature des autoanticorps permet d'individualiser l'HAI en deux formes, le type 1 caractérisé par la présence d'anticorps antinucléaires (ANN) et/ou d'anti-muscles lisses (AML) de spécificité anti-actine à 85 % des cas d'HAI de type 1, des anticorps dirigés contre l'antigène soluble du foie ou anti-SLA peuvent aussi être retrouvés dans 6 % à 32 % des cas d'HAI de type 1 et le type 2 est caractérisé par la présence d'anticorps anti-microsomes de foie et de reins de type 1 (LKM1) ou d'anticorps anti-cytosol du foie de type 1 ou Anti LC1 dirigés contre la formiminotransférase cyclodésaminase (FTCD) [3]. L'HAI peut être souvent associée à d'autres maladies auto-

immunes, telle que la thyroïdite, le diabète de type 1, le vitiligo et la maladie cœliaque. L'hépatite auto-immune peut être également associée à une cholangite sclérosante primitive ou à une cirrhose biliaire primitive dite « syndrome de chevauchement » caractérisé par des lésions des voies biliaires et d'hépatite d'interface [6]. L'association entre les gènes HLA de susceptibilité à l'HAI avec ses principales manifestations cliniques a été peu étudiée dans le monde et plus spécifiquement en Tunisie.

Nous nous sommes intéressés à réaliser une étude incluant 30 patients atteints d'HAI afin de déterminer les principales manifestations cliniques et biologiques révélées au cours du déclenchement de la maladie ainsi que de rechercher une association entre l'expression de certains allèles HLA de classe II avec les manifestations cliniques de l'HAI.

2. Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective [de janvier 2013 à octobre 2014] dans trois services de gastroentérologie de Tunis (Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis (HMPIT), Hôpital Charles Nicolle et Hôpital la Rabta). Le diagnostic de l'HAI a été retenu chez les malades selon les critères définis selon le score international révisé (1999) du groupe international de l'hépatite auto-immune (IAIHG) [7]. Les caractéristiques cliniques et biologiques ont été relevées à partir des dossiers cliniques des patients. Les patients inclus dans notre étude ont signé un consentement dans lequel ils expriment leur accord pour la réalisation de cette étude, et les comités d'éthique ont approuvé le protocole de notre étude. Les anticorps antinucléaires ont été détectés par la technique d'immunofluorescence indirecte par le kit ANA-HEp2 (Biosystem S.A) qui utilise un substrat antigénique provenant d'une lignée cellulaire épithéliale humaine HEp2. Les anticorps antinucléaires du sérum (ANA) se lient aux antigènes correspondants présents dans les cellules HEp-2. Les complexes antigènes-anticorps résultants sont détectés au moyen d'anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués à la fluorescéine et visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence. La recherche des autoanticorps dirigés contre les mitochondries (Anti-M2), le muscle lisse (Anti-ML), les cellules pariétales gastriques (Anti-CPA), les microsomes du foie et de rein de type 1 (Anti-LKM1), la réticuline et d'autres sont détectés par la technique d'immunofluorescence indirecte en utilisant le Kit Autoanticorps-RL/RK/RS (Biosystems S.A.). Les auto-anticorps se trouvant dans les échantillons de sérum des patients se lient aux antigènes correspondants présents sur une lame contenant une préparation de foie, rein et estomac de rat. Les complexes antigènes-anticorps résultants sont détectés au moyen d'anticorps secondaires

a Service d'Immunologie

b Service de Gastroentérologie

Hôpital Militaire d'Instruction de Tunis
Montfleury 1008, Tunis - Tunisie

c Université des Sciences El Manar

Laboratoire des micro-organismes et Bio-molécules actives
1092 Tunis - Tunisie

* Correspondance

marouachaouali@gmail.com

article soumis le 29 septembre 2016 et accepté le 12 janvier 2017

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

anti-immunoglobulines humaines marqués à la fluorescéine et visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence. Un dosage immunoenzymatique a été réalisé pour la détermination quantitative d'anticorps IgG spécifiques de l'antigène soluble du foie Anti-SLA (Eagle Bioscience).

L'utilisation de l'antigène SLA recombinant humain garantit la liaison spécifique des anticorps anti-SLA situés dans les échantillons de sérum étudiés. Une première étape d'incubation 30 min à température ambiante permet la formation du complexe Antigène/Anticorps, les constituants sériques non liés sont éliminés par une étape de lavage. Les anticorps IgG liés réagissent spécifiquement avec des anticorps secondaires spécifiques des IgG humaines conjugués à la peroxydase de raifort (HRP). Un substrat TMB (3,3', 5,5'-Tétraméthylbenzidine) est par la suite ajouté pour donner une coloration bleue aux puits positifs. Une solution stop est enfin ajoutée et la densité optique est lue à une longueur d'onde de 450 nm. Les anticorps anti M2 ont été détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie, rein, estomac de rat. Une confirmation du type M2 a été par la suite effectuée par une technique d'immunoblot sur phase solide (Euroline ou *Auto-immune Liver Diseases Profile*, Euroimmun) qui est un monostest multiparamétrique qui permet d'identifier des autoanticorps de multiples spécificités (actine, LKM1, LC1, SLA, gp210, Sp100). Ce test est constitué d'une membrane sur laquelle sont « coatés » en fines lignes parallèles différents antigènes purifiés et caractérisés biochimiquement (dont la sous-unité de la pyruvate déhydrogénase PDH de 74 kDa pour la détection des anti-M2). Cette technique permet en une seule incubation du sérum, de tester plusieurs paramètres en fonction du type de panel d'antigènes choisis. La lecture du test se fait à l'œil nu ou par densitométrie.

Tous les patients ont eu une ponction biopsie hépatique afin de confirmer le diagnostic de l'HAI. Les biopsies hépatiques des patients ont été lues au service de Gastroentérologie du Professeur Mohamed Nabil Abdelli.

Nous avons effectué un typage HLA de classe II pour les 30 patients inclus dans l'étude en utilisant la PCR SSP (*Single Nucleotide Polymorphism*) par le kit Micro SSP (One lambda®)

qui permet le typage des gènes HLA de classe II et plus spécifiquement des allèles DRB1 et DQB1. Suite à la séparation des lymphocytes du sang total sur un gradient de Ficoll, une extraction et une purification de l'ADN ont été réalisées par le kit Quiagen (One lambda®). L'amplification par PCR des fragments d'ADN a été réalisée par un Thermocycleur BioMetra. Les amplifiats de la réaction de PCR ont été par la suite séparés par une électrophorèse sur un gel d'agarose 2 % et visualisés par coloration au Bromure d'Ethidium sur un transilluminateur UV (Bio Doc Analyse BioMetra). Le Logiciel HLA Fusion (One lambda®) a été utilisé pour détecter les allèles HLA spécifiques DRB1 et DQB1. L'analyse statistique et la détermination des fréquences alléliques ont été effectuées par le logiciel SPSS.18.

La comparaison des résultats était basée sur le test khi 2 de Pearson (χ^2) et l'Odds Ratio. Une différence de distribution allélique a été considérée significative pour des valeurs de $p < 0,05$.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques épidémiologiques

3.1.1. Sexe

Trente malades ont été inclus durant la période de l'étude. Une nette prédominance féminine a été observée, les patients étudiés étaient répartis en 26 femmes (86 %) et 4 hommes (13 %) avec un sex-ratio de 0,15.

3.1.2. Age

Les patients atteints d'HAI étudiés avaient un âge moyen au moment du diagnostic de 46,5 ans (variant de 18 à 78 ans). La répartition selon la tranche d'âge a révélé que l'hépatite auto-immune prédomine majoritairement chez les adultes ayant une tranche d'âge entre 40 et 50 ans (33 %) et pourrait survenir aussi fréquemment entre 20 et 40 ans (16,7 %).

3.1.3. Classification de l'HAI

La classification de l'HAI a montré une prédominance de l'HAI de type 1 : en effet, 28 patients (93,3 %) ont développé une HAI de type 1 alors que 2 patients (6,6 %) ont développé une HAI de type 2. Chez 13 % des patients, l'HAI était séronégative et ces patients ont par la suite été tous classés en type 1 soit due à la présence d'autres autoanticorps atypiques tel que les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ou sur la base de données histologiques anatomopathologiques tel que la coexistence d'une hépatite d'interface, d'hépatocytes multinucléés d'inflammation portale accompagnée ou non de l'existence d'une fibrose ou même cirrhose du foie, à l'âge de diagnostic puisqu'ils étaient tous adultes alors que l'HAI de type 2 est généralement détectée chez l'enfant, à l'absence de diminution des IgA et à l'association de la présence de HLA DR3 et HLA DR4 chez tous ces patients.

3.1.4. Données cliniques

Le mode de révélation de la maladie était insidieux et non spécifique dans 85 % des cas. Les signes cliniques, représentés dans le (tableau I), étaient dominés par l'ictère dans 80 % des cas, suivi d'asthénie (66 %), de splénomégalie (46 %) et de prurit (43 %). Des complications liées à une

Tableau I – HAI : Signes fonctionnels et signes d'examen clinique.

		n	%
Signes fonctionnels	Asthénie	20	66
	Prurit	13	43
	Douleurs de l'hypochondre droit	12	40
	Anorexie	7	23
	Amaigrissement	7	23
	Arthralgies	4	13
	Nausées	5	16
Signes d'exams	Splénomégalie	14	46
	Ictère	24	80
	Urines foncées	11	36
	Selles décolorées	8	26
	Hépatomégalie	10	33
	Encéphalopathie	6	20
	foie macroscopiquement pathologique	13	43
	Sd oedémato-ascitique	6	20
	Angiomes stellaires	2	6

n : nombre de patients. © Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis.

Tableau II – Affections associées à l’HAI.

Maladies associées à l’HAI	n	%
Diabète de type I	7	23,33%
Anémie par carence (macrocytaire+microcytaire)	9	30%
Syndrome de Sjögren	4	13,3%
Cirrhose Biliaire Primitive	6	20%
Anémie hémolytique auto-immune	3	10%
Hépatite C	3	10%
Maladie coeliaque	1	3,3%
Hépatite E	1	3,3%
Thrombopénie auto-immune	1	3,3%

n : nombre de patients. © Hôpital militaire principal d’instruction de Tunis.

insuffisance hépatocellulaire (IHC) étaient retrouvées dans 13 % des cas et à une hypertension portale (HTP) dans 26 % des cas. L’HAI était aussi révélée par une hémorragie digestive dans 13 % des cas, par une ascite dans 26 % des cas et par une thrombopénie dans 10 % des cas.

3.1.5. Les explorations paracliniques

Les tests hépatiques ont révélé une cytolysse intense > 10 N dans 28 cas (93 %), une hyper- γ -globulinémie est retrouvée dans 27 cas (90 %). Elle était globalement de type polyclonale avec une prédominance des IgG. Les désordres biologiques les plus observés chez les patients inclus dans notre étude étaient ; l’élévation des transaminases avec une fréquence de 93 % ainsi que des valeurs supérieures à 2 fois la normale de phosphatases alcalines (93 %) et de γ GT (90 %).

3.1.6. Données immunologiques

La recherche des autoanticorps a été réalisée par des techniques d’immunofluorescence indirecte (IFI) et un immunodot. L’identification des autoanticorps (AAN, AML) classe les HAI en type 1 dans 28 cas (93,3 %) et en type 2

(anti-LKM1) dans 2 cas (6,6 %). Les anticorps antinucléaires ont été retrouvés dans 60 % des cas, les anticorps anti-muscles lisses ont été retrouvés dans 53 % des cas. Ces anticorps étaient de spécificité anti-actine dans 43 % des cas. Les anticorps anti-mitochondries M2 ont été révélés dans 16 % des cas. Les anticorps anti-microsomes de foie et de reins anti-LKM1 révélateurs de l’HAI de type 2 ont été retrouvés dans 6 % des cas. Les anticorps dirigés contre l’antigène soluble du foie ou anti-SLA ont été retrouvés dans 3 % des cas.

Les anticorps anti nucléaires et anti-muscles lisses étaient retrouvés de manière isolée dans respectivement 26 % et 20 % des cas d’HAI et associés dans 30 % des cas chez les patients atteints d’HAI.

3.1.7. Maladies associées à l’HAI

Quinze patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l’hépatopathie soit 50 % des cas (**tableau II**). Ces maladies étaient dominées par le diabète de type 1, la cirrhose biliaire primitive et l’anémie hémolytique auto-immune. Le syndrome de chevauchement « CBP-HAI » a été retenu chez 6 patients, soit dans 20 % des cas.

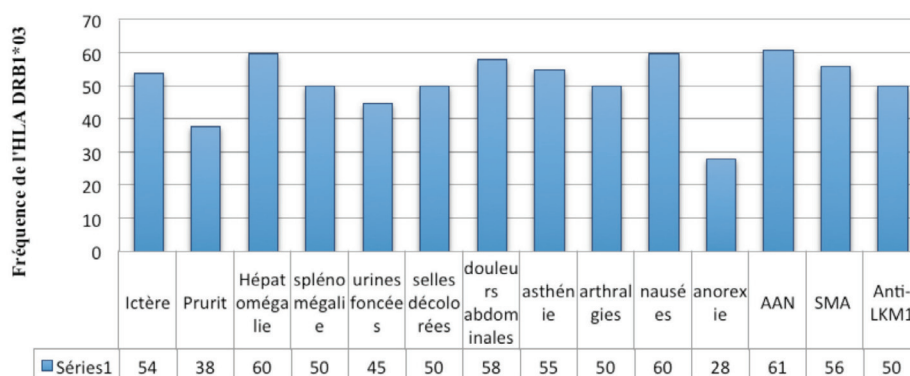
3.1.8. Données histologiques

Les données histologiques révélées à partir des biopsies hépatiques des patients étaient caractérisées principalement par une inflammation portale qui était retrouvée dans 90 % des cas accompagnée d’une hépatite d’interface dans 93 % des cas et par une fibrose hépatique dans 85 % des cas. Chez 30 % des patients, la fibrose était déjà au stade de cirrhose. Des nécroses lobulaires ont été retrouvées dans 30 % des cas et des hépatocytes en rosette ou multinucléés ont été retrouvés dans 20 % des cas. Des signes de cholestase avec des lésions biliaires ont été révélés chez 20 % des patients atteints d’HAI.

3.1.9. Facteurs de risque associés

Dix pour cent (10 %) des patients ont présenté une infection par le virus du CMV, 3 % par le virus Epstein Barr, 3 % ont présenté une consommation de plantes hépatotoxiques tel que *Rhamnus Alaternus* et 6 % ont présenté une consommation d’alcool ou de tabac.

Figure 1 - Fréquence des patients porteurs de HLA DRB1*03 et qui développent les différentes manifestations cliniques de l’hépatite auto-immune.



Série 1 : fréquence des patients tunisiens atteints d’HAI porteurs de l’HLA DRB1*03 qui développent les différents signes cliniques de l’HAI

AAN : anticorps antinucléaires, SMA: anticorps anti-muscles lisse, anti-LKM1: anticorps anti-microsomes de foie et de reins de type 1. © Hôpital militaire principal d’instruction de Tunis.

3.2. Recherche d’association entre les allèles HLA et les manifestations cliniques de l’HAI

Les résultats ont montré une fréquence nettement élevée de l’HLA DRB1*03 chez les patients qui ont développé la majorité des manifestations cliniques de l’HAI. En effet, 54 % des patients porteurs de cet allèle ont développé un ictère, 60 % ont développé une hépatomégalie et 50 % ayant l’allèle HLA DRB1 *03 ont développé une splénomégalie. La **figure 1** résume la fréquence des patients porteurs de l’HLA

Tableau III – Association entre les allèles HLA et les manifestations auto-immunes de l’HAI.

Allèles	Anti-muscles lisses		p	Antinucléaires		p	Anti-LKM-1		p	Maladies auto-immunes associées		p
	+	-		+	-		+	-		+	-	
	(N = 16)	(N = 14)		(N = 18)	(N = 12)		(N = 2)	(N = 28)		(N = 12)	(N = 13)	
DRB1*03	9	8	-	11	6	-	0	17	-	11	6	-
DRB1*13	2	6	-	6	2	-	2	6	-	4	4	-
DRB1*15	1	4	-	3	2	-	0	5	-	1	4	-
DRB1*07	4	1	-	3	2	-	0	5	-	4	1	-
DQB1*03:02	3	1	-	3	1	-	0	4	-	3	1	-
DRB1*04	3	1	-	4	0	-	0	4	-	3	1	-
DQB1*02:01	7	7	-	7	7	-	1	13	-	9	5	-

N: nombre de patients

+ : patients positifs pour la présence d'anticorps et porteur de l'allèle indiqué

- : patients négatifs pour la présence d'anticorps et porteur de l'allèle indiqué

p : signification bilatérale. © Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis.

Tableau IV - Association entre les allèles HLA et les manifestations cliniques de l’HAI

Allèles	Asthénie		p	Ictère		p	Selles décolorées		p	Splénomégalie		p
	+	-		+	-		+	-		+	-	
	(n = 20)	(n = 10)		(n = 24)	(n = 8)		(n = 4)	(n = 13)		(n = 14)	(n = 16)	
DRB1*03	11	6	-	13	4	-	4	13	-	7	10	-
DRB1*13	8	0	-	5	3	-	3	5	-	2	6	-
DRB1*15	3	2	-	3	2	-	2	3	-	1	4	-
DRB1*07	4	1	-	4	1	-	1	4	-	5	0	0,009
DQB1*03:01	3	1	-	4	0	-	1	3	0,007	3	1	-
DRB1*04	3	1	-	4	0	-	1	3	-	2	2	-
DQB1*02:01	8	6	-	11	3	-	1	13	-	9	5	-

N: nombre de patients

+ : patients positifs pour la présence d'anticorps et porteurs de l'allèle indiqué

- : patients négatifs pour la présence d'anticorps et porteurs de l'allèle indiqué

p : signification bilatérale. © Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis.

DRB1*03 qui développent les différents signes cliniques de l’HAI. En comparaison avec les patients porteurs de l’HLA DRB1*03 sans développer ces manifestations cliniques, l’association n’a pas été statistiquement significative (**tableau IV**).

L’allèle HLA DRB1*03 est le plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints d’HAI et ayant des anticorps anti-muscles lisses et des anticorps antinucléaires par rapport aux autres allèles HLA détectés chez la population de malades avec des fréquences de 56 % et 61 % respectivement. Ces résultats n’étaient pas significatifs en comparaison avec les patients qui n’avaient pas ces anticorps (56 % par rapport à 57 %) et (61 % par rapport à 50 %). L’HLA DRB1*13 a été retrouvé chez les deux patients atteints d’HAI avec apparition d’anticorps anti-LKM1.

La fréquence de l’allèle HLA DRB1*03 a été aussi la plus élevée chez les patients présentant des maladies auto-immunes associées à l’HAI (91 %) par rapport aux patients qui n’avaient pas de maladies auto-immunes concomitantes (46 %). Cependant, cette association n’a pas pu être confirmée puisque la valeur de p n’a pas été statistiquement significative. (**tableau III**).

Quelques associations ont cependant été retrouvées avec les autres allèles HLA. En effet, l’HLA DRB1*13 a été significativement associée à l’apparition de l’asthénie chez les patients atteints d’HAI avec une fréquence de

40 % et a été totalement absent (0 %) chez les patients qui ne développent pas d’asthénie au cours de l’HAI ($p = 0,02$) et $OR = 1,83$.

L’HLA DRB1*08 a été significativement associé à l’apparition d’anorexie chez les patients avec $p = 0,008$ et $OR = 5,6$, il était présent chez 28 % des patients et totalement absent chez les patients qui ne développent pas d’anorexie. L’HLA DRB1*07 a été significativement associé à l’apparition de splénomégalie: il était présent chez 35 % des patients et absent chez les patients ne développant pas de splénomégalie ($p = 0,009$ et $OR = 2,7$). L’HLA DQB1*03:01 a été significativement associé à l’apparition de selles décolorées chez les patients atteints d’HAI, avec une fréquence de 62 % des patients porteurs de cet allèle et qui développent des selles décolorées par rapport aux patients qui ne présentent pas de selles décolorées 13 % ($p = 0,007$), $OR = 10,5$.

4. Discussion

4.1. Age et sexe des patients

Sur le plan épidémiologique, nos résultats ont montré que l’âge moyen d’apparition de l’HAI chez les 30 patients étudiés était de 46,5 ans (18 - 78 ans), la tranche d’âge la plus touchée s’est située entre 40 et 50 ans (33 %).

Les patients étaient répartis en 26 femmes (86 %) et 4 hommes (13 %) avec un sex-ratio de 0,15. Nos résultats sont similaires à la plupart des études effectuées sur l'HAI : en effet, selon une étude similaire effectuée au Mexique et qui a inclus 30 patients atteints d'HAI de type 1, l'âge moyen d'apparition de l'HAI était de 32 ans (12 - 58 ans), ils étaient répartis en 27 femmes (90 %) et 3 hommes (10 %) [8]. Une autre étude effectuée en Inde qui a porté sur 35 patients atteints d'HAI de type 1, indique que l'âge moyen des patients était de 41 ans allant de 17 à 62 ans avec un sex-ratio de 0,76 [9]. Aux États unis, une étude effectuée par Czaja et al sur 86 patients (67 femmes et 19 hommes) atteints d'HAI a montré que l'âge moyen d'apparition de la maladie était de 45 ans (13 - 73 ans) [10].

Les résultats de notre étude correspondent aux résultats trouvés par les études précédentes, car l'âge moyen d'apparition de la maladie se situe entre 30 et 40 ans, cependant, des études récentes suggèrent une fréquence de l'hépatopathie non négligeable chez le sujet âgé. Ces nouvelles données doivent amener à considérer le diagnostic de la maladie indépendamment de l'âge [11]. D'autres études ont signalé que l'hépatite auto-immune peut débuter à tout âge avec deux pics de fréquence entre 10 et 30 ans et entre 40 et 50 ans [12]. Cette maladie peut être diagnostiquée à l'âge pédiatrique ; dans le cas de l'hépatite auto-immune de type 1, 40 % à 50 % des patients commencent leur maladie avant l'âge de 20 ans, dans le cas de l'hépatite auto-immune de type 2, 90 % des patients sont diagnostiqués à ce moment de leur vie. Par ailleurs, l'âge moyen du diagnostic de l'hépatite auto-immune de type 1 en pédiatrie est de 10 ans 6 mois et pour l'hépatite auto-immune de type 2, de 6 ans et demi [13]. Néanmoins la fréquence de la maladie est plus importante chez l'adulte pour l'HAI de type 1 ce qui explique le recrutement des patients adultes dans notre étude.

On constate une nette prédominance féminine, préférentiellement les femmes en âge de procréation : ceci pourrait être dû principalement à des facteurs hormonaux et à des différences dans les réponses immunitaires entre hommes et femmes.

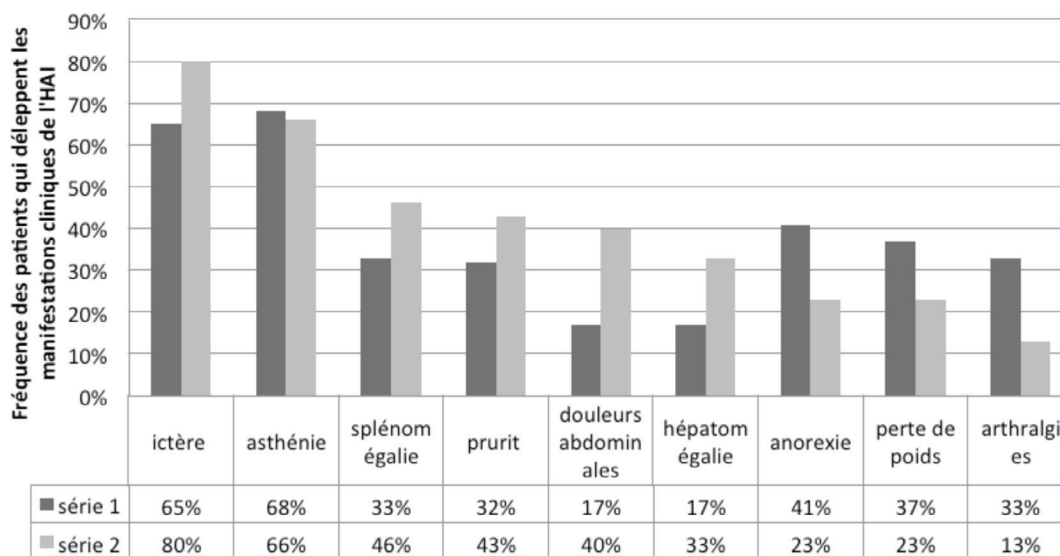
4.2. Manifestations cliniques

Notre étude a montré que l'HAI se manifeste le plus fréquemment par un ictère d'intensité variable, une asthénie marquée, une splénomégalie et un prurit. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par une étude effectuée par Debbeche et al. (2010) [14] en Tunisie, qui a révélé des fréquences élevées d'ictère à 65 %, d'asthénie 68 %, de splénomégalie 33 % et de prurit à 32 %. Des fréquences légèrement inférieures à nos résultats sont notées pour la survenue de douleurs abdominales et d'hépatomégalie (17 % des cas) et légèrement supérieures pour l'anorexie, la perte de poids (41 % et 37 % respectivement) et les arthralgies (33 % des cas) (figure 2). La symptomatologie clinique et biologique de l'HAI n'est pas spécifique. Elle réalise des tableaux souvent hétérogènes, de gravité variable. Le mode de révélation est aigu, se traduisant par un tableau d'hépatite aiguë ictérique [3].

L'ictère observé chez plus de la moitié des patients est dû à l'augmentation des concentrations de bilirubine dans le sang et pourrait même être la cause de prurit. La présence d'une hypoalbuminémie et d'une diminution plus ou moins sévère des facteurs de la coagulation chez presque la moitié des patients au moment du diagnostic témoigne d'une insuffisance hépatique [15].

L'étude de Burgart et al [16] menée aux États unis (1995) a montré que l'hépatite auto-immune est révélée par des poussées ictériques d'intensité variable à 80 % des cas, d'asthénie 85 % des cas, d'hépatomégalie (80 %) et d'hépatalgies (50 %) ce qui coïncide avec les résultats trouvés

Figure 2 - Comparaison de la fréquence des signes cliniques retrouvés entre notre série de patients avec une étude rétrospective effectuée en Tunisie par Debbeche et al, 2010 [14].



Série 1 : fréquence des patients atteints d'hépatite auto-immune qui développent les différents signes cliniques de l'HAI de l'étude Debbeche et al en Tunisie en 2010
Série 2 : fréquence des patients atteints d'hépatite auto-immune qui développent les différents signes cliniques de l'HAI de notre étude 2014.
© Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis.

par notre étude. Une autre étude réalisée en Algérie par Hakem et al [17] sur une série de 50 patients atteints d'HAI a montré que 22 % des patients ont développé un ictère, 10 % ont développé un prurit, 26 % des patients ont souffert d'anomalies physiques telles qu'une hépatomégalie, splénomégalie ou des signes d'hypertension portale. L'HAI se manifeste dans 30 % des cas sous forme d'une hépatite aiguë avec une élévation marquée des transaminases, son diagnostic pourrait être appuyé par la détection des anticorps antinucléaires et anti-muscle lisse. Sa présentation pourrait être parfois sévère (diminution du taux de prothrombine, encéphalopathie hépatique) et elle peut se révéler comme une hépatite chronique ou comme une cirrhose. En effet, le taux de cirrhose inaugurale varie de 26 à 34 % dans les autres études témoignant d'une évolution souvent indolente de la maladie [18].

4.3. Maladies associées à l'HAI

Notre étude a montré que 50 % des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'HAI. Ces maladies étaient dominées par le diabète de type 1, la cirrhose biliaire primitive et l'anémie hémolytique auto-immune. En effet, 93 % des biopsies ont montré la présence d'hépatite d'interface parenchymateuse caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire constituée de lymphocytes T avec une prédominance du marqueur CD4, de lymphocytes B et de plasmocytes, 20 % des biopsies hépatiques ont montré la présence d'hépatocytes multinucléés. Des anomalies de l'épithélium des canaux biliaires ont été aussi retrouvées associées à des lésions tissulaires et la présence d'une obstruction des voies biliaires. Vingt pour cent des patients des patients ont montré des signes de cholestase histologique et de lésions histologiques de cholangite qui suggèrent l'existence d'une forme frontalière hépatite auto-immune - cirrhose biliaire primitive. Un patient a montré l'existence de colite ulcéreuse, de cholestase biologique et d'anomalies cholangiographiques qui renseignent sur l'existence d'un syndrome de chevauchement HAI-CSP.

D'autres manifestations auto-immunes associées ont également largement été rapportées dans la littérature. L'étude de Debbeche et al [14] a montré que 27 patients (31 %) sur un total de 87 patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatite auto-immune principalement le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune et le syndrome de Gougerot Sjögren.

Le syndrome de chevauchement « CBP-HAI » a été retenu chez 17 patients, soit dans 20 % des cas. Une autre étude réalisée par Hakem et al a révélé que des manifestations auto-immunes extra-hépatiques précèdent le début apparent de l'HAI dans 13 cas (26 %). Elles étaient polymorphes et parfois additives chez un même patient constituant des syndromes auto-immuns multiples d'expressions variables tels que syndrome de Sharp (2 cas), connectivite mixte associant une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique et une sclérodermie diffuse [17]. Une étude brésilienne réalisée par Bittencourt et al sur un total de 143 patients atteints d'HAI a révélé que les maladies auto-immunes associées à l'HAI de type 1 étaient retrouvées avec une fréquence de 14 %, et celles associées à l'HAI de type 2 étaient retrouvées avec une fréquence de 12 %.

L'arthrite a été retrouvée chez la moitié des patients. Les sujets atteints d'HAI de type 1 et qui présentaient des maladies auto-immunes concomitantes étaient plus âgés, avaient plus souvent des anticorps antinucléaires circulants et moins fréquemment des anticorps anti-actine comparés aux sujets qui avaient une hépatite auto-immune sans maladies auto-immunes associées [19].

L'association de l'HAI à d'autres maladies auto-immunes systémiques a souvent été rapportée dans la littérature avec une fréquence qui varie de 26 à 40 % telles que la thyroïdite auto-immune, la maladie cœliaque, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète insulino-dépendant [20]. La coexistence de manifestations auto-immunes constitue un critère important pour le diagnostic de cette hépatopathie et témoigne de l'existence d'un terrain génétique prédisposant commun [14]. En effet, chacune de ces maladies a été associée à des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) qui ont une action majeure dans la susceptibilité, l'expression clinique, le développement et le pronostic de ces maladies. L'association de l'HAI à ces différentes maladies pourrait être due à des antigènes HLA communs, en effet, l'allèle HLA DR4 caractérise des individus qui ont une plus grande fréquence de développer des maladies immunitaires concomitantes en Amérique du Nord [21]. Cette association pourrait aussi être due à des homologies entre plusieurs auto-antigènes ou des agents étrangers qui possèdent une similarité de structure avec des auto-antigènes retrouvés dans les différentes maladies [22].

4.4. Association entre les allèles HLA et les manifestations cliniques de l'HAI

Notre étude a montré une fréquence nettement élevée de l'HLA DRB1*03 chez les patients qui ont développé la majorité des manifestations cliniques de l'HAI. Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés aux États Unis [23] qui ont montré l'influence de l'HLA DRB1*03 sur l'apparition des divers signes cliniques de l'HAI, en effet, sur 161 patients étudiés, 67 patients porteurs de l'HLA DRB1*03 (41 %) développent une hyper-globulinémie et avaient des taux élevés de phosphatases alcalines et de bilirubine ainsi qu'une hypoalbuminémie. Soixante-sept pour cent (67 %) des patients porteurs de HLA DRB1*03 présentaient des anticorps anti-muscle lisses et 75 % avaient des anticorps antinucléaires. Une autre étude [24] effectuée sur 115 patients brésiliens atteints d'HAI a montré que c'est l'allèle HLA DRB1*13 qui influence la survenue des manifestations cliniques de la maladie chez cette population : en effet, 65 patients porteurs de HLA DRB1*13 (56 %) ont présenté une augmentation des taux sériques de transaminases, une hyper-globulinémie, une augmentation des taux de phosphatases alcalines et de bilirubine ainsi qu'une hypoalbuminémie, 94 % de ces patients présentent des anticorps anti-muscles lisses et 51 % présentent des anticorps antinucléaires. L'étude comparative entre nos résultats et les résultats retrouvés par les autres études montre une influence similaire des allèles HLA de classe II dans le développement des signes cliniques et des différents troubles biologiques de l'hépatite auto-immune. L'étude de Czaja et al a cependant montré que l'allèle HLA DRB1*04 était significativement associé à l'existence des anticorps anti-muscles lisses chez 48 % des patients

atteints d'HAI sur un total de 86 patients. La présence de maladies auto-immunes concomitantes avec l'HAI était significativement associée avec l'allèle HLA DRB4*0103 [25]. Les résultats restent cependant hétérogènes, en effet, l'étude de Baharlou et al s'est intéressée à rechercher une association entre les allèles HLA de susceptibilité à l'HAI avec les manifestations cliniques et auto-immunes de l'HAI chez 54 patients iraniens, et les résultats ont montré qu'aucun des allèles HLA n'était associé avec la positivité des auto-anticorps ni avec l'augmentation des taux sériques des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'HAI [26]. La prévalence de l'allèle HLA DRB1*0301 est de 21 % dans la population générale tunisienne [27], ce qui rend intéressant l'utilisation d'un plus grand nombre de patients pour une meilleure compréhension de l'association retrouvée par notre étude.

Les similitudes concernant l'effet du sexe féminin, de l'âge d'apparition de la maladie, de la fréquence élevée des manifestations cliniques ainsi que de l'influence des allèles HLA sur l'apparition de ces manifestations peuvent refléter des homologies entre les auto-antigènes présentés par les différentes molécules HLA DR impliqués dans la susceptibilité à l'hépatite auto-immune dans les différentes régions géographiques et les origines ethniques.

Les différences concernant la sévérité de la maladie peuvent refléter une certaine synergie entre les différents allèles HLA de susceptibilité avec les divers promoteurs auto-immuns de chaque population [28].

5. Conclusion

Le profil épidémiologique et clinico-biologique des malades tunisiens atteints d'HAI est similaire à celui rapporté dans les autres études. La coexistence de manifestations auto-immunes constitue un critère important pour le diagnostic de cette hépatopathie et témoigne de l'existence d'un terrain génétique prédisposant. L'augmentation de la fréquence de l'HLA DRB1*03 chez la plupart des patients montre que les allèles HLA de classe II pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie de l'HAI.

Remerciements

Nos sincères remerciements s'adressent à Dr Kawther El Jeri, professeur au service de gastroentérologie de l'Hôpital Charles Nicolle et à Dr M Fekih, professeur au service de gastroentérologie de l'Hôpital La Rabta de Tunis pour leur contribution au bon déroulement de ce travail.

Liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques, *Rev Med Interne* 2010 ; 606-614.
- [2] Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G et al., Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 126-139.
- [3] Cynthia Levy. *Advances in Cholestatic Liver Diseases*, An issue of *Clinics in Liver Disease*, dans *Clinics in Liver disease*, ed Elsevier Health Sciences, 2016, 106-109.
- [4] Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G et al., Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 653-664.
- [5] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al., International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 929-938.
- [6] Vajro P, Paoletti G. Autoimmune hepatitis: Current knowledge, *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 ; 3: 284-286.
- [7] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al., Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48 :169-176.
- [8] Vázquez-García MN, Aláez C, Olivo A et al., MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 985-990.
- [9] Kaur N, Minz RW, Anand S et al., HLA DRB1 Alleles Discriminate the Manifestation of Auto-immune Hepatitis as Type 1 or Type 2 in North Indian Population. *J Clin Exp Hepatol* 2013 ; 1 : 14-18.
- [10] Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ et al., Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 auto-immune hepatitis. *Hepatology* 1997 ; 2 : 317-23.
- [11] Verslype C, George C, Buchel E et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis at age 65 and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 695-9.
- [12] Liberal R, Grant C, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review . *Journal of Autoimmunity* 2013; 41: 126-139.
- [13] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 100-111.
- [14] Debbeche R, Maamouri N, Ajmi S et al., L'hépatite Auto-Immune En Tunisie, Étude Multicentrique Rétrospective de 83 cas. *La Tunisie Médicale* 2010 ; 11: 834 – 840.
- [15] Alvarez, F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liv Dis* 2006 ; 10 : 89-107.
- [16] Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J et al., Recent-onset autoimmune hepatitis, Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995: 699-708.
- [17] Hakem D, Berrah A, Berkane S et al., Auto-immune chronic active hepatitis: anatomoclinic's study of 50 patients. *Rev Med Interne* 2005 ; 26: 858-865.
- [18] Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97: 2051-7.
- [19] Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G et al., Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008 ; 42: 300-305.
- [20] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al., Overlap syndromes: the International Auto-immune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 374-385.
- [21] Mells GF, Kaser A, Karlsen TH. Novel insights into autoimmune liver diseases provided by genome-wide association studies. *J Autoimmun* 2013 ; 46 : 41-54.
- [22] De Boer YS, van Gerven NM, Zwieters A et al., Genome-Wide Association Study Identifies Variants Associated With Auto-immune Hepatitis Type 1. *Gastroenterology* 2014 ; 2: 443-452.
- [23] Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL et al, Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 auto-immune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* 2002 ; 3 : 302-308.
- [24] Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado ELR et al., Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1906- 1913.
- [25] Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ et al., Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 auto-immune hepatitis. *Hepatology* 1997 ; 25: 317-23.
- [26] Baharlou R, Faghihi-Kashani A, Faraji F et al., HLA-DRB1 alleles of susceptibility and protection in Iranians with autoimmune hepatitis. *Hum Immunol* 2016 ; 77 : 330-335.
- [27] Hmida S, Gauthier A, Dridi A, et al. HLA class II gene polymorphism in Tunisians. *Tissue Antigens* 1995 ; 45: 63-68.
- [28] Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* 2000 ; 174 : 250-259.

DROIT ADMINISTRATIF

Loi du 7 octobre 2016 pour une République numérique

Accès aux documents administratifs

Le numérique pénètre toutes les activités économiques et sociales qu'il transforme en profondeur. Cette «transition numérique» est l'un des phénomènes les plus marquants du début du XXI^e siècle. Elle impose, entre autres, une adaptation continue de notre droit afin de tirer pleinement parti des opportunités qu'offre le numérique mais aussi d'assurer que la société numérique que nous construisons ne laisse personne de côté.

La loi n° 2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique constitue une étape majeure dans cet effort d'adaptation de la législation française au nouveau monde numérique. Les objectifs de la loi pour une République numérique constituent le volet législatif de la stratégie numérique du Gouvernement «une République numérique en actes». Elle définit un cadre ambitieux pour la transition numérique de notre pays autour de trois grands objectifs :

- libérer l'innovation en faisant circuler l'information et le savoir,
- créer un cadre de confiance, en garantissant les droits des utilisateurs et la protection des données personnelles,
- construire une République numérique ouverte et inclusive.

La préparation du projet de loi pour une République numérique s'est appuyée sur une consultation citoyenne inédite sur la plateforme en ligne www.republique-numerique.fr du 26 septembre au 18 octobre 2015.

Pour la première fois, les internautes ont eu la possibilité de coécrire la loi avant son adoption par le conseil des ministres, en votant sur les articles proposés, en les commentant et en proposant des modifications au texte.

Ce pari s'est avéré fructueux : la consultation a suscité plus de 8 500 contributions et près de 150 000 votes de la part de 21 000 contributeurs ; plusieurs dispositions du texte finalement adopté par le Parlement sont directement issues de cette consultation.

Les principales mesures

La loi pour une République numérique s'organise autour de trois volets reprenant ses trois grands objectifs :

- la libre circulation de l'information et du savoir (titre I),
- la protection des individus dans la société numérique (titre II),
- l'accès au numérique pour tous (titre III).

I. Libre circulation de l'information et du savoir

- Ouverture des données publiques.
- Création d'un service public de la donnée.
- Droit à l'information sur les algorithmes.
- Libre accès aux résultats des travaux de recherche publique.



II. Protection des individus dans la société numérique

- Inscription dans la loi du principe de neutralité de l'internet.
- Portabilité des données en cas de changement de fournisseur.
- Secret des correspondances.
- Mort numérique : possibilité de décider du devenir de ses données numériques après son décès.
- Renforcement des pouvoirs de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

III. L'accès au numérique pour tous

- Accélération du déploiement des réseaux à très haut débit sur le territoire.
- Création d'un cadre juridique pour le e-sport (compétitions de jeu vidéo à caractère professionnel).
- Facilitation des dons par SMS. Maintien de la connexion internet en cas de défaut de paiement.
- Accès au téléphone pour les personnes sourdes et malentendantes.
- Accessibilité des sites internet publics.

RÉPONSES AUX QUESTIONS DU QCM (page 55)

- | | |
|------------|------------------|
| 1. A, B, D | 5. A, B, C |
| 2. A, D, E | 6. A, B, C, D, E |
| 3. A, D | 7. A, B, C |
| 4. A | 8. A, B, C |

Nous étudierons plus particulièrement l'accès aux documents administratifs.

Le livre III du Code des relations entre le public et l'administration reconnaît à toute personne le droit d'obtenir communication des documents détenus dans le cadre de sa mission de service public par une administration, quels que soient leur forme ou leur support.

Ce droit s'exerce à l'égard de toutes les personnes publiques (l'État, les collectivités territoriales et leurs établissements publics) ainsi qu'à l'égard des organismes privés chargés d'une mission de service public. L'accès à certaines informations, par exemple les dossiers médicaux, les listes électorales ou les informations environnementales, obéit à des règles particulières, souvent plus libérales que le régime général.

La loi prévoit toutefois quelques restrictions au droit d'accès, nécessaires pour préserver divers secrets, tel par exemple celui qui garantit dans l'intérêt des personnes le respect de la vie privée ou encore celui qui garantit dans l'intérêt de la concurrence le secret des affaires.

L'étendue du droit d'accès

Le droit d'accès s'applique à tous les documents, quels qu'en soient la forme et le support, que produisent les autorités administratives, mais aussi aux documents qu'elles reçoivent des personnes privées.

Le livre III du code des relations entre le public et l'administration s'impose à toutes les autorités publiques et aux organismes privés chargés d'une mission de service public pour les documents liés à cette mission.

Toute personne peut obtenir son dossier médical ou fiscal, un courrier, une délibération, une enquête publique, des budgets locaux, un dossier de permis de construire, de passation de marché, un rapport d'analyse sur l'environnement.

Les demandes d'accès doivent porter sur des documents existants, c'est pourquoi le livre III du Code des relations entre le public et l'administration ne permet pas d'obtenir une réponse à une demande de renseignement ou de faire établir un document à son attention.

Pour préserver la sérénité de l'action de l'administration et limiter les contraintes que lui impose le droit d'accès, le livre III ne lui fait pas obligation de communiquer des documents :

- inachevés, c'est-à-dire en cours d'élaboration,
- préparatoires à une décision tant que celle-ci n'est pas prise,
- diffusés publiquement.

Les administrations ne sont pas tenues de répondre à des demandes manifestement abusives par leur volume ou leur fréquence et formulées dans l'intention d'entraver l'activité des services. En revanche, le livre III du Code des relations entre le public et l'administration oblige l'autorité qui reçoit une demande de communication à la transmettre au service qui détient les documents lorsque le demandeur a mal identifié celui qui est susceptible de répondre à son souhait.

Le droit d'accès ne s'étend pas aux documents détenus par des professions libérales (médecins) ou des entreprises privées (sauf s'ils se rapportent à une mission de service public).



De même en vertu de la séparation des pouvoirs, le livre III exclut du droit d'accès les documents des assemblées parlementaires et les documents des juridictions liés à la fonction de juger.

Les documents qui contiennent des informations sur des personnes physiques ne peuvent être communiqués qu'aux intéressés ou à leurs mandataires afin de préserver le secret médical et le secret de la vie privée. Les informations qui révèlent le comportement d'une personne et dont la divulgation pourrait lui nuire ne peuvent pas être communiquées aux tiers.

La loi protège aussi les intérêts privés liés au secret en matière commerciale et industrielle, lequel recouvre le secret des procédés, le secret des informations économiques et financières, le secret des stratégies commerciales. Ces dispositions sont particulièrement importantes lorsque la demande de communication porte sur les dossiers de marchés publics.

Pour préserver la confidentialité des informations protégées, l'administration peut communiquer un document en occultant certains passages.

1. Qu'entend-on par document administratif ?

L'article 1^{er} de la loi du 17 juillet 1978 donne une définition très large du document administratif : il s'agit de tous les documents produits ou reçus par l'administration qu'ils se présentent sous forme écrite (dossiers, rapports, études, comptes rendus, procès-verbaux, statistiques, directives, instructions, circulaires...), sous forme d'enregistrement sonore ou visuel ou sous forme numérique ou informatique. Sont également concernées les informations contenues dans des fichiers informatiques et qui peuvent en être extraites par un traitement automatisé d'usage courant.

Par administration, on entend les administrations d'État, les collectivités territoriales, les établissements publics, mais aussi les organismes privés chargés d'une mission de service public. Pour ces derniers la loi s'applique aux documents qui sont liés, par leur nature, leur objet, ou leur utilisation à la gestion de cette mission.

En revanche, ne sont pas administratifs : les documents des juridictions, y compris les juridictions administratives et financières, qui sont liés à la fonction de juger ; les documents à caractère judiciaire ; les documents d'état civil ; les documents privés ; et les documents des assemblées parlementaires. La loi du 17 juillet 1978 n'a vocation à régir que l'accès aux documents détenus par les autorités administratives, conçues comme celles qui relèvent du pouvoir exécutif. Par conséquent, les documents relevant du pouvoir législatif ou du pouvoir judiciaire sont exclus de son champ d'application. La CADA considère d'ailleurs qu'elle est incompétente pour se prononcer sur leur caractère communicable.

2. L'absence de condition de forme

L'article 1^{er} de la loi du 17 juillet 1978 dans sa rédaction issue de l'ordonnance du 6 juin 2005 considère comme document : « notamment, tous dossiers, rapports, études, comptes rendus, procès-verbaux, statistiques, directives, instructions, circulaires, notes et réponses ministérielles, correspondances, avis, prévisions et décisions ».

Il résulte de cette très large définition que la forme du document demandé importe peu : la définition donnée par la loi n'impose aucune condition de forme matérielle, puisque ce sont tous les écrits, enregistrements vidéo ou sonores ou informations automatisées qui doivent être communiqués. La liste donnée par la loi n'est pas limitative : la CADA a ainsi considéré que le caractère communicable d'un « dossier » devait s'étendre à toutes sortes de pièces qui peuvent le constituer, comme des factures, des devis, des contrats, des documents financiers, budgétaires et comptables, des registres et rapport d'enquête, des copies de concours.

Toutefois, l'existence d'un document suppose une matérialisation, sous forme d'écrit ou autre. Des informations qui ne sont ni consignées ni reproduites, des observations orales, des ébauches ou des annotations informelles ne méritent sans doute pas l'appellation de documents. Mais le seul fait qu'un écrit n'ait pas été dactylographié ne fait pas obstacle à sa qualification de « document ».

Sont également considérés comme documents administratifs une pétition, des analyses de contrôle de la qualité des eaux, des mandats de paiement.

La CADA a estimé qu'un rapport administratif peut prendre la forme d'une correspondance personnelle et qu'un cahier manuscrit tenu par le secrétaire des séances du conseil municipal était un document administratif original et complémentaire du procès-verbal officiel de séance, et non une version inachevée de ce dernier. Le Conseil d'État a jugé qu'un échange de lettres entre deux ministres peut constituer un document administratif.

Sont aussi des documents administratifs :

- des clichés radiographiques faisant partie du dossier du malade ;
- les documents audiovisuels pour des enregistrements de séances de thérapie familiale, pour l'enregistrement sonore d'une séance du conseil municipal, pour la copie d'images recueillies lors d'une mission de surveillance de l'Erika, pour les rushes d'un reportage diffusé et qui se rattachent à la mission de service public confiée à la société France 2 ;
- les listes informatisées des personnels d'un établissement public ;
- des documents générés à partir d'une base de données informatisée.

3. Les documents produits ou reçus par les autorités administratives

Le terme d'autorité administrative recouvre les administrations de l'État, les collectivités territoriales et leurs établissements.

a) Les administrations de l'État

L'ensemble des administrations centrales et des services déconcentrés de l'État sont des autorités administratives et entrent comme telles dans le champ d'application de la loi du 17 juillet 1978.

Les autorités administratives indépendantes y sont également soumises, Commission de contrôle des assurances, des mutuelles et des institutions de prévoyance, Conseil supérieur de l'audiovisuel, Autorité des marchés financiers, Commission bancaire, Commission nationale de l'informatique et des libertés, Haute autorité de lutte contre les discriminations et pour l'égalité, Commission de sécurité des consommateurs, Commission nationale de déontologie de la sécurité, Commission de la carte d'identité des journalistes professionnels, ainsi que la Commission d'accès aux documents administratifs elle-même.

Sont également soumis à cette obligation les organismes dépendant de l'État et dépourvus de la personnalité morale, tels que le conseil de la prud'homie.

En revanche, à la différence des services de la Présidence, le Président de la République lui-même n'est pas soumis à la loi du 17 juillet 1978, dès lors que l'article 67 de la Constitution prévoit qu'il ne peut faire l'objet « d'une action, d'un acte d'information, d'instruction ou de poursuite » : il n'est donc pas tenu de communiquer ses « bulletins de paie ».

b) Les collectivités territoriales

Les collectivités territoriales et leurs groupements (établissements publics de coopération intercommunale) constituent également des autorités administratives.

c) Les établissements publics

Tous les établissements publics, nationaux et locaux, et quel que soit leur caractère – administratif, industriel et commercial ou scientifique et culturel –, sont assujettis à l'obligation de communication résultant de la loi du 17 juillet 1978 pour les seuls documents se rapportant à leur mission de service public.

À titre d'exemple, sont des autorités administratives, les établissements d'enseignement, l'OFPPA, les musées nationaux, les établissements publics hospitaliers, les « bureaux d'aide sociale » et centres communaux d'action sociale, les offices de tourisme, les agences de bassin, les organismes consulaires (chambres d'agriculture, de métiers ou de commerce et d'industrie), les établissements publics d'aménagement ou encore les offices publics de l'habitat.

Il en va de même des établissements publics sans rattachement administratif que sont les associations syndicales autorisées et forcées. ■■

Nous continuerons cette étude dans un prochain numéro de RFL

TEXTES JURIDIQUES

Ministère des Affaires étrangères (JO du 27/1/2017)

Décret n° 2017-77 du 25 janvier 2017 portant publication de la convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique, signée à Moscou le 28 octobre 2011 (1)

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033926867&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 27/1/2017)

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2017-84 du 26 janvier 2017 relative à la Haute Autorité de santé

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033927648&dateTexte=&categorieLien=id>

Ordonnance n° 2017-84 du 26 janvier 2017 relative à la Haute Autorité de santé

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033927650&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 28/1/2017)

Décret n° 2017-91 du 26 janvier 2017 relatif à la restriction de la vente, revente ou de l'utilisation des échographes destinés à l'imagerie fœtale humaine

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033935588&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2017-92 du 26 janvier 2017 pris pour l'application de l'ordonnance n° 2017-46 du 19 janvier 2017 relative à la prise en charge de la rémunération des personnels des établissements de santé mis à disposition des inspections générales interministérielles et abrogeant les dispositions relatives aux conseillers généraux des établissements de santé

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033935602&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 2/2/2017)

Décret n° 2017-121 du 31 janvier 2017 relatif à l'expérimentation permettant à des conseils territoriaux de santé d'être saisis par les usagers du système de santé de demandes de médiation en santé, de plaintes et de réclamations

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033968312&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2017-122 du 1^{er} février 2017 relatif à la réforme des minima sociaux

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033968328&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2017-123 du 1^{er} février 2017 relatif à la réforme des minima sociaux

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033968396&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 5/2/2017)

Décret n° 2017-129 du 3 février 2017 relatif à la prévention des infections associées aux soins

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033982071&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 9/2/2017)

Décision du 7 novembre 2016 portant renouvellement de l'autorisation de conservation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche en application des dispositions de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034015493&dateTexte=&categorieLien=id>

Décision du 7 novembre 2016 portant renouvellement d'autorisation de protocole de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines en application des dispositions de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034015504&dateTexte=&categorieLien=id>

Décision du 21 décembre 2016 portant renouvellement de l'autorisation de conservation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche en application des dispositions de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034015514&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère de l'Environnement (JO du 9/2/2017)

Avis aux opérateurs économiques sur l'obligation de communiquer des informations sur les substances contenues dans les articles, en application des articles 7.2 et 33 du règlement (CE) n° 1907/2006 REACH

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034016366&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 16/2/2017)

Arrêté du 14 février 2017 portant inscription de SIR-SPHERES de la société SIRTEX MEDICAL EUROPE GmbH au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [Il s'agit de produits de chimioradio-embolisation en oncologie]

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034050041&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 22/2/2017)

Arrêté du 10 février 2017 fixant le cahier des charges relatif aux expérimentations prévues par l'article 68 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 destinées à prévenir l'obésité chez l'enfant de 3 à 8 ans [Un cahier des charges contre l'obésité]

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034070902&dateTexte=&categorieLien=id>

ÉCHOS PARLEMENTAIRES

© PhotoSG/fotolia.com



Lutte contre les perturbateurs endocriniens : résolution du Sénat adoptée

Le Sénat a adopté cette résolution¹ le 22 février, après délibéré en séance publique, adoption contresignée par son président Gérard Larcher. Rappelons-en les grandes lignes.

- Observant un usage massif de perturbateurs endocriniens dans tous les secteurs d'activité, qui ne diminue pas malgré les très nombreuses alertes scientifiques insistant depuis des années sur leurs dangers pour la santé humaine ;
- Constatant que l'établissement des normes d'exposition aux perturbateurs endocriniens n'est pas réalisé, prenant en compte les expositions auxquelles les individus sont soumis mais à chaque perturbateur endocrinien étudié séparément, c'est-à-dire sans tenir compte de l'effet cocktail sur la santé humaine ;
- Rappelant que leur toxicité n'est pas déterminée par la dose absorbée par l'organisme mais que la période d'exposition au cours de la vie est déterminante et qu'une exposition même faible a des conséquences irréversibles sur la santé, en particulier pendant la grossesse, l'allaitement, le très jeune âge ou l'adolescence ;
- Considérant que la lutte contre l'exposition des individus aux perturbateurs endocriniens, au vu de ses coûts sanitaires, sociaux, économiques et environnementaux, doit être guidée par des impératifs d'efficacité et d'action dans l'intérêt de la population ;
- Soulignant la nécessaire implication des acteurs publics et privés dans des solutions rapides pour trouver des alternatives sans effet sur la santé humaine de l'usage massif de substances perturbatrices endocriniennes ;
- Soulignant le besoin de légiférer dans l'intérêt public sur la base d'études indépendantes réalisées par des organismes non financés par des acteurs ayant des intérêts en lien avec la production ou l'usage de substances ayant un effet avéré ou suspecté de perturbateur endocrinien ;
- Invite le Gouvernement à renforcer l'action contre les perturbateurs endocriniens et à faire de la santé environnementale de façon urgente et pérenne une des priorités des politiques de santé en France ;
- Souhaite que l'usage des phtalates, classés comme substances cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), soit interdit dans les jouets, les cosmétiques et tous les dispositifs médicaux ;

- Souhaite que la lutte contre l'exposition des enfants aux perturbateurs endocriniens, notamment dans les crèches et les écoles, soit une priorité de l'action publique ;
- Considère qu'en l'état actuel des connaissances scientifiques il est indispensable d'interdire la pulvérisation de produits chimiques, notamment de phytosanitaires, nombre d'entre eux étant des perturbateurs endocriniens, aux abords des habitations et des écoles ;
- Invite le Gouvernement à intervenir au niveau européen pour défendre l'intérêt général et la santé publique, en luttant contre la facilitation de l'utilisation de substances suspectes d'effet perturbateur endocrinien, en œuvrant à la prise en compte de l'effet cocktail dans la mise en place des seuils de toxicité, en insistant auprès des instances européennes pour que la définition des perturbateurs endocriniens permette de protéger la santé publique et l'environnement et non les intérêts économiques des entreprises qui les produisent et les utilisent ;
- Estime qu'il est indispensable que soit développée la recherche universitaire sur les effets sanitaires des perturbateurs endocriniens, notamment grâce à la recherche doctorale ;
- Estime qu'il est indispensable d'allouer des moyens financiers et humains pérennes à la recherche publique dans ce domaine, afin que les décisions en matière de politiques de santé publique puissent être prises en toute indépendance. ■■

J.-M. M.

1. Lire en pages Actualités générales une synthèse du rapport sur les PE présenté par deux sénateurs, base de la résolution ci-dessus., avec notamment une critique de la position de la Commission européenne sur le sujet.

Grand débat sur les vaccins : qu'a prévu l'État ?

Le député Denis Jacquat attire l'attention du ministère de la Santé sur les recommandations de la Société française de médecine générale (SFMG) pour relancer la vaccination. On sait que ce ministère a prévu un « grand débat » sur les vaccinations. *What else ?*

La SFMG indique que, dans le cadre de la campagne de communication qu'elle préconise *pour raviver la confiance*, il est nécessaire de prévoir des outils de communication spécifiques aux enfants et aux adolescents, compte tenu de la chute du taux de vaccination dans cette population : liens sur les réseaux sociaux, BD, vidéos sur You Tube, etc. La campagne de communication devra vulgariser les données scientifiques sur la vaccination, rappeler l'utilité et l'innocuité des adjuvants et déconstruire les préjugés sur la vaccination afin de redonner la confiance nécessaire à tous les acteurs.

La SFMG souligne la nécessité de relancer la confiance dans la vaccination par l'organisation de campagnes



© Holmessu/fotolia.com

de communication ambitieuses et récurrentes en direction des professionnels de santé et du grand public, ces campagnes pouvant être organisées par la nouvelle agence *Santé publique France*. Elle devra se faire en étroite coopération avec les organisations professionnelles de médecine générale qui auront en charge le pilotage du contenu des outils de communication destinés aux professionnels de santé.

La SFMG, soulignant que les ruptures de stock entravent le respect du calendrier vaccinal par les médecins comme par les patients, demande que soient mises en place toutes les conditions nécessaires pour assurer une production industrielle sans rupture afin de permettre un approvisionnement suffisant.

Enfin, la SFMG demande notamment que soient organisées la centralisation de l'information vaccinale et la mise en place d'un carnet connecté afin que le médecin traitant puisse recevoir toute modification relative au calendrier vaccinal de son patient. Il ajoute que cette mission de suivi pourrait ainsi faire partie des critères de la *rémunération sur objectifs de santé publique* (ROSP) actuellement en cours de renouvellement.

Bref, qu'a prévu l'État ? Réponses en attente... ■■

J.-M. M.

Des anticorps pour neutraliser le virus Zika ?

Question du sénateur Roland Courteau au ministère de la Santé : des chercheurs européens ont annoncé en juin 2016 avoir découvert de puissants anticorps capables de neutraliser le virus Zika. Cette découverte est susceptible d'ouvrir la voie à un vaccin contre ce virus à l'origine de lésions cérébrales chez le fœtus. Il indique que selon ces mêmes informations relayées par la presse sur ces travaux (en laboratoire pour l'instant), ces anticorps auraient permis de neutraliser à la fois le virus Zika et le virus voisin de la dengue. Il demande si l'on dispose de plus d'informations et de précisions.

Réponse du ministère à trois jours de Noël : plusieurs équipes mènent des recherches pour développer un vaccin-candidat contre le virus Zika. Ainsi, la branche vaccins du groupe Sanofi Pasteur a annoncé récemment un partenariat avec un institut de recherche médicale de l'armée américaine après des essais précliniques encourageants d'un produit issu de cet institut.

Toutefois l'élaboration d'un vaccin nécessite plusieurs phases de validation notamment des essais cliniques d'efficacité à large échelle de phase 3 [n'oublions pas les phases 2 et 3 –

NDLR], dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et l'absence d'effets secondaires du vaccin-candidat.

À titre d'exemple, le vaccin Dengvaxia® de Sanofi Pasteur est l'aboutissement de plus de 20 ans d'innovation scientifique et de collaborations, il a fait l'objet de 25 études cliniques. L'aboutissement des recherches en cours sur le développement mise au d'un vaccin contre le virus Zika, jusqu'à sa mise sur le marché, nécessitera de ce fait encore du temps de développement, mais fait l'objet d'un fort soutien des autorités sanitaires nationales et internationales. ■■

J.-M. M.

Certificat pour décès à domicile : des difficultés

Jean-Pierre Sueur, sénateur, appelle l'attention du ministère des Affaires sociales et de la Santé sur les difficultés de plus en plus nombreuses pour faire établir des certificats de décès lors du décès d'un proche à domicile. Il revient en effet aux médecins libéraux de se déplacer pour assumer cette tâche, qui ne donne pas lieu à rémunération. Pourtant, certaines familles sont renvoyées, au moment où elles vivent un moment difficile, de médecins traitants en médecins de garde, du SAMU à SOS Médecins, faute de médecins disponibles et prêts à se déplacer dans un délai raisonnable. Quelles dispositions et quelles actions ce ministère a-t-il prévu pour apporter une réponse à ce problème auquel nombre de familles endeuillées sont confrontées ?



© Photographie : eu/fotolia.com

L'établissement des certificats de décès, rappelle ce ministère, est un acte nécessaire à l'état-civil, réglementé par le Code général des collectivités territoriales, qui doit être réalisé par un médecin. Ce document administratif est obligatoire pour que le corps puisse être transporté en vue de l'opération funéraire. En l'absence de rémunération associée à cet acte, ont été signalées des difficultés croissantes pour mobiliser des médecins libéraux sur certaines périodes de la semaine ou de l'année.

C'est pourquoi l'article 70 de la loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2016 a créé l'article L.162-5-14-2 du Code de la sécurité sociale stipulant que *les frais relatifs à l'examen nécessaire à l'établissement du certificat de décès mentionné au premier alinéa de l'article L. 2223-42 du Code général des collectivités territoriales, réalisé au domicile du patient aux horaires et dans les conditions fixées par décret, sont pris en charge par l'assurance maladie sur la base d'un forfait fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Les médecins sont tenus de respecter ces tarifs.* La consultation est en cours pour l'établissement de ces deux textes et leur parution au cours du premier trimestre 2017. ■■

J.-M. M.



© murgu/fotolia.com

La guêpe chinoise menace nos châtaigniers

Daniel Chasseing, sénateur, alerte le ministère de l'Agriculture sur le danger du cynips du châtaignier, guêpe ravageuse originaire de Chine qui met à mal notre châtaigneraie fruitière ou forestière, sans qu'aucun moyen de lutte fiable existe, à l'exception de son parasite *Torymus sinensis*, ce qui demande du temps et des fonds importants. Il faut accélérer la lutte contre le cynips avant qu'il soit trop tard pour sauver les châtaigniers de France...

L'entomologiste du ministère de l'Agriculture rassure : l'ennemi est connu sous le nom de *Dryocosmus kuriphilus*, il fait l'objet depuis 2010 d'une lutte biologique, par l'introduction de son prédateur naturel *Torymus sinensis*, animée par les Chambres d'agriculture, des syndicats castanéicoles, des représentants des pépiniéristes et des apiculteurs, des instituts de recherche, des centres techniques, des organismes de veille sanitaire, des organisations professionnelles agricoles et les services de l'État via le Plan Écophyto.

Des lâchers de *Torymus sinensis* ont ainsi été réalisés sur plus de 50 sites essentiellement dans le sud de la France (Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Rhône-Alpes, Corse, Midi-Pyrénées et Aquitaine) entre 2011 et 2014, et en 2015, plus de 2 400 lâchers dans une trentaine de départements (9 régions). La lutte biologique contre le cynips du châtaignier a continué en 2016. Les résultats sont encourageants avec un bon taux de réussite des implantations de *Torymus sinensis*. Les lâchers doivent respecter les articles L. 258-1, et R. 258-1 à R. 258-9 du Code rural et de la pêche maritime, après évaluation de la souche par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). ■■

J.-M. M.

Nutrition : flou autour du PNNS 3 ?

Le Dr Michèle Delaunay, député, attire l'attention du ministère de la Santé sur la politique nutritionnelle menée dans le cadre du Programme national nutrition santé (PNNS 2011-2015). Ce programme tend à améliorer les actions entreprises dans le précédent PNNS visant à réduire l'obésité et le surpoids chez l'enfant et à mener des actions d'éducation nutritionnelle dans la population, sous forme de *mesures incitatives*. La pratique régulière d'une activité physique et sportive ainsi que des habitudes alimentaires saines et équilibrées sont indispensables dans un objectif de prévention de santé publique.

Or le PNNS 3 lancé en 2011 en collaboration avec le *Plan Obésité* (PO) arrive à échéance et conformément à l'action 45, une saisine de l'IGAS en milieu et fin de programme ainsi qu'une saisine du Haut conseil de la santé publique sont prévues. Cette évaluation permet de rendre compte de l'atteinte des objectifs fixés aux niveaux national, régional ou local. Ces rapports n'ont pas encore été publiés, déplore la parlementaire [peut-être n'est-ce pas une urgence en période pré-électorale - NDLR].

Par ailleurs, le PNNS a fixé des repères nutritionnels pour la population générale mais aucun repère n'existe à ce jour pour les *1 000 premiers jours de la vie* (de la conception aux 2 ans de l'enfant), qui représentent pourtant un élément essentiel de prévention nutritionnelle. La littérature scientifique montre que l'alimentation au cours des premiers mois de la vie contribue de façon majeure à la croissance, au bon développement du nourrisson ainsi qu'à sa santé future. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a été saisie par la DGS sur la révision des *repères nutritionnels* et notamment la prise en compte de ces derniers pour la *population des 1 000 jours* (femmes enceintes et enfants de 0 à 3 ans). Les rapports de l'ANSES n'ont toujours pas été publiés, tout comme les rapports Esteban (Étude sur la santé, environnement, biosurveillance, activité physique et nutrition) et INCA 3 (Enquête nationale de consommation individuelle).

Dans ce contexte, les acteurs de santé publique, les sociétés savantes et notamment la Société française de santé publique se sont mobilisés afin de faire le point sur le PNNS 2011-2015 et de construire et porter des propositions pour le prochain PNNS. Aussi souhaiterait-elle connaître le calendrier de publications des rapports cités ci-dessus, et au regard de ces données, les mesures qu'elle prévoit de mettre en œuvre dans le cadre de sa politique nutritionnelle de santé publique prévue dans le futur PNNS. Réponse en attente... ■■

J.-M. M.



© Seraphim Vector/fotolia.com

Maladie de Verneuil : traitement bloqué au ministère ?

La sénatrice Anne Émery-Dumas attire l'attention du ministère de la Santé sur la maladie de Verneuil, inflammation cutanée chronique invalidante sur le plan fonctionnel et pour la qualité de vie des malades et jusqu'à récemment considérée comme une maladie rare (la parlementaire dit *orpheline*). Elle concerne environ 500 000 personnes en France et la Société française de dermatologie signale le retard de diagnostic de cette dermatose. En juillet 2015, la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché, l'adalimumab, un anti-TNF, pour le traitement des formes modérées à sévères, premier et seul traitement à ce jour dont des études spécifiques ont montré l'efficacité. Pourtant la Commission de la transparence a décidé le 2 mars 2016 du non-remboursement. Pourquoi ?

La décision de remboursement s'appuie sur l'avis de la Commission de la transparence (CT) de la HAS, commission indépendante d'experts. Dans un avis du 2 mars 2016, la CT a octroyé à l'adalimumab un *service médical rendu* (SMR) insuffisant en raison d'une efficacité très modeste, limitée dans le temps et principalement évaluée à partir d'un score cliniquement peu pertinent et de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie, particulièrement altérée dans les formes sévères, et d'incertitude sur la tolérance à long terme aux doses préconisées. Ces experts ont estimé insuffisant le rapport efficacité/tolérance ; ce produit ne peut pas figurer dans la stratégie thérapeutique.

La CT a de même rappelé que le traitement des poussées infectieuses doit reposer sur une antibiothérapie courte, associée à une antiseptie locale et à une incision des abcès afin de soulager la douleur. Les formes modérées à sévères nécessitent le plus souvent un traitement de fond. Les antibiotiques au long cours sont préconisés en première intention. En cas d'échec, des traitements de seconde intention sont proposés mais... sans réel consensus entre centres experts. Enfin, la chirurgie, lorsqu'elle est acceptée par le patient, constitue la seule option curative.

Devant ces éléments et en l'état actuel des connaissances, il a été décidé de suivre l'avis de la CT et de ne pas inscrire ce traitement au remboursement. Ce produit pourra être réévalué par la CT à la demande du laboratoire, du ministère ou de la HAS si de nouvelles données sont disponibles. ■■

J.-M. M.



© highwaystarz/fotolia.com

Gaspillage alimentaire : une affaire d'État ?

Roland Courteau, sénateur, révèle au ministère de l'Environnement [dont ce n'est pas vraiment la partie] qu'en France chaque année 10 millions de tonnes d'aliments sont *gaspillés*. Il importe donc d'impliquer davantage les consommateurs, les entreprises et les collectivités, dans la lutte contre les pertes et gaspillages alimentaires et de *redonner de la valeur aux aliments* : c'est là le principal objectif de la récente campagne de sensibilisation de l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME) et de son ministère contre le gâchis. Il demande plus de détails sur cette campagne.

Réponse du ministère de l'Environnement : les pertes et gaspillages alimentaires représentent en France, selon l'ADEME, 10 millions de tonnes par an, soit 16 milliards d'euros, cela représente aussi un gaspillage d'eau, d'énergie et de ressources utilisées pour la production de ces aliments... et des émissions de gaz à effet de serre qui pourraient être évitées. Le gouvernement s'est engagé à réduire le gaspillage alimentaire par le *Pacte national 2013* avec l'ensemble des parties prenantes de la chaîne alimentaire, la création d'une *Journée nationale de lutte contre le gaspillage alimentaire*, et des campagnes nationales de communication sur le thème « Ça suffit le gâchis ! » vers les particuliers, les entreprises et les collectivités.

Une campagne contient notamment des outils de communication tels que *spots* TV, affichettes, bannières, exemples de bonnes pratiques et conseils aux entreprises et aux collectivités, ou encore une application pour aider les entreprises à identifier les actions concrètes qu'elles peuvent mettre en œuvre. L'ADEME fournit également un accompagnement technique et financier aux entreprises et aux collectivités. La loi de transition énergétique pour la croissance verte (LTECV) a donné une impulsion particulière à la lutte contre le gaspillage en permettant à l'ADEME d'intensifier son action pour accompagner l'ensemble des acteurs de la chaîne alimentaire et de financer les investissements nécessaires.

La loi relative à la lutte contre le gaspillage alimentaire du 11/2/2016 prévoit également des mesures fortes, en interdisant de rendre impropres à la consommation des invendus encore consommables, et en imposant aux magasins alimentaires de plus de 400 m² de proposer une convention de don avec des associations pour la reprise de leurs invendus alimentaires encore consommables. ■■

Jean-Marie Manus

Exposition des populations aux pesticides

André Trillard, sénateur, attire l'attention du ministère de l'Environnement sur une récente émission : *Cash Investigation*, sur les méfaits des pesticides et leur répartition sur le territoire, certains départements, ayant même été qualifiés de *zones noires* ! Eu égard aux réactions nombreuses qui ont suivi l'émission, s'agissant de la rigueur des données présentées et de la validité des méthodes utilisées, il souhaiterait savoir si des statistiques officielles du gouvernement corroborent les chiffres et faits avancés. Plus récemment, une étude conduite par l'association *Génération Futures* a montré que les personnes vivant près des zones cultivées sont exposées toute l'année aux pesticides, dont nombre pourraient être des perturbateurs endocriniens. Quelles mesures sont attendues pour encourager l'usage de pratiques agricoles raisonnées pour les cultures situées à proximité de zones habitées ? Soulignant enfin que ce travail a d'autre part montré l'urgence de la publication d'une définition précise des perturbateurs endocriniens par la Commission européenne, il demande de lui indiquer quelles actions le ministère compte mener pour obtenir cette publication essentielle en termes de protection

De nombreux résultats d'études convergent quant aux risques pour la santé encourus par les riverains des parcelles agricoles intensivement traitées avec des produits phytopharmaceutiques, répond le ministère de l'Environnement. L'expertise collective *Pesticides et Santé* de l'INSERM a confirmé les risques liés à une exposition répétée aux pesticides *via* l'air. Des enquêtes et des tests d'imprégnation des populations par des substances chimiques sont conduits par le milieu associatif et sont portés à la connaissance de nos concitoyens par les médias.

Il est nécessaire de progresser sur la protection des populations vivant à proximité des parcelles traitées et de préserver les per-

sonnes les plus vulnérables. Un encadrement de l'application des phytopharmaceutiques dans et à proximité de lieux publics, tels ceux recevant des personnes vulnérables, a été introduit dans la Loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt du 13/10/2014. Une instruction du ministère de l'Environnement a été envoyée aux préfets pour que des mesures réglementaires soient prises pour protéger les lieux accueillant les enfants, les personnes malades et les personnes âgées. Des arrêtés ont été pris en Gironde ou dans le Haut-Rhin pour mettre en place des interdictions de traitement aux *horaires sensibles* et instaurer des *distances d'éloignement* des zones traitées en fonction de la mise en place de barrières physiques telles que des haies.

Ce travail d'encadrement réglementaire doit être poursuivi pour réduire l'exposition des populations en incitant à l'évolution des pratiques agricoles dans ces zones. Des outils d'information à destination des populations vulnérables, des riverains de zones agricoles et des usagers de pesticides seront développés et les *bonnes pratiques* favorisées. Il est demandé à l'Agence nationale de santé publique (ANSP) d'entreprendre *une étude d'imprégnation multisites* chez des riverains de zones agricoles afin d'évaluer l'exposition aux phytopharmaceutiques à proximité. Le développement d'outils et d'applications permettant une surveillance des pesticides dans l'air sera soutenu.

Un projet de recherche, d'innovation et de développement d'*alternatives aux produits phytosanitaires* sera mis en place. Par ailleurs l'initiative française que constitue la *stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens* vise à soutenir les actions de recherche dans le sens d'un renforcement du cadre réglementaire sur les substances chimiques. Une position ambitieuse est portée par la France au niveau européen afin d'éliminer les substances suspectes qui présentent ce caractère de danger. ■

Jean-Marie Manus





Danger sels d'aluminium : pas seulement dans les vaccins ?

On sait qu'il existe une cabale contre la présence de sels d'aluminium dans certains vaccins comme adjuvants. Le sénateur François Bonhomme les désigne à l'attention du ministère de la Santé du fait de leur présence dans les déodorants et anti-transpirants, citant une étude sur leur danger, publiée par des chercheurs et oncologues suisses. Leurs recherches ont commencé en 2009, après le constat d'une *hausse inquiétante* de cancers du sein localisés à côté du creux de l'aisselle (*sic*) chez des femmes jeunes. Selon ces chercheurs, le réquisitoire contre les déodorants contenant de l'aluminium, soupçonné d'être cancérigène, s'alourdit. Après des premières études *in vitro*, ils ont étudié un modèle animal (souris) montrant que les déodorants contenant des sels d'aluminium provoquent des tumeurs. Par ailleurs, les consommateurs se sont tournés de plus en plus vers la *Pierre d'alun*, présentée il y a quelques années comme le meilleur déodorant naturel. Or, l'aluminium est présent dans sa composition et peut pénétrer dans l'organisme. L'ANSM s'est penchée sur la question dès 2011 en formulant certaines recommandations, mais cet avis n'est pas opposable aux industriels et les déodorants relèvent de la réglementation européenne. Or en 2014, la Commission européenne a estimé que faute de données adéquates, *l'évaluation du risque ne peut être estimée*. Devant l'accumulation des indices à charge, et sur la base du principe de précaution, le gouvernement entend-il informer au mieux le consommateur, voire saisir les autorités de Bruxelles.

Réponse du Ministère de la Santé : la composition des produits cosmétiques est encadrée par une législation européenne qui prévoit notamment l'interdiction ou la restriction de l'usage de substances, afin de garantir la sécurité du consommateur, sur la base d'études scientifiques visant à évaluer leur sécurité pour la population. Dans ce cadre, l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques, et plus particulièrement dans les anti-transpirants ou déodorants, a fait l'objet d'un rapport de l'ANSM en octobre 2011. L'ANSM y indique qu'aucun élément ne met en évidence le lien entre une exposition par voie cuta-

née à l'aluminium et l'apparition d'un cancer. Toutefois, afin de limiter le niveau global d'exposition à cette substance, l'ANSM recommande dans ce rapport de restreindre la concentration d'aluminium (sous toutes ses formes) dans les produits cosmétiques à 0,6 % et de ne pas utiliser les produits contenant de l'aluminium juste après le rasage ou sur peau lésée, compte tenu de la forte absorption rapportée dans ces conditions.

Destinataire de ce rapport, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC), comité consultatif de l'Union européenne, a considéré, dans un avis de mars 2014 sur la sécurité de l'aluminium dans les produits cosmétiques, qu'en l'état actuel des connaissances, l'aluminium est peu susceptible d'être cancérigène. Il ajoute qu'il n'existe aucune preuve que l'utilisation de produits anti-transpirants puisse conduire à des niveaux d'aluminium préjudiciables à la santé, ni que l'utilisation de produits cosmétiques contenant de l'aluminium augmente le risque de cancer du sein ou de maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson et autres maladies neurodégénératives.

Par ailleurs, en septembre dernier, les autorités françaises ont signalé à la Commission européenne les travaux des chercheurs et oncologues suisses, afin que le CSSC évalue si ces études pourraient le conduire à modifier ses conclusions antérieures. Il a également été demandé à la Commission qu'une communication spécifique soit réalisée auprès des consommateurs et des États membres. Les autorités françaises restent vigilantes quant aux suites apportées par la Commission européenne sur ce sujet. ■■

Jean-Marie Manus